

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosa ovaalse kujuga tablett suurusega 23 mm x 11,5 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „800“ ja teisel „TG“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

REZOLSTA kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel vanuses 18 aastat ja vanemad. REZOLSTA kasutamine peab põhinema genotüübi testimisel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

RVR-i varem mittesaanud patsiendid

Soovitav annus on üks REZOLSTA õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

RVR-i varem saanud patsiendid

Annust üks REZOLSTA õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas koos toiduga võib kasutada patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude retroviirusvastaste ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)* ja kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1).

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

Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või kui HIV-1 genotüüpide testimiseks puudub võimalus, ei ole REZOLSTA kasutamine asjakohane ja tuleb kasutada muud retroviirusvastast raviskeemi. Annustamisteavet vaadake palun teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Kui REZOLSTA annuse võtmine on hilineanud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud REZOLSTA annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamise kohta selles vanusegrupis on piiratud ja seetõttu peab REZOLSTA-t üle 65-aastastel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõik 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad farmakokineetilised andmed REZOLSTA kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse maksasüsteemi poolt. Darunaviiri/ritonaviiri ja kobitsistaadi eraldi uuringud viitavad sellele, et kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid siiski tuleb neil patsientidel REZOLSTA-t kasutada ettevaatusega.

Puuduvad andmed darunaviiri või kobitsistaadi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioon suureneada ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsiendid ei tohi REZOLSTA-t kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

On näidatud, et kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Ravi REZOLSTA-ga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 70 ml/min, kui mis tahes koosmanustatav ravimpreparaat (nt emtritsitabiin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipivoksiil) vajab annuse kohandamist kreatiniini kliirensi alusel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Kobitsistaadi ja darunaviiri väga piiratud renaalse eliminatsiooni alusel ei ole neerukahjustusega patsientidel vajalikud spetsiaalsed ettevaatusabinõud või REZOLSTA annuse kohandamine. Darunaviiri, kobitsistaadi või nende kombinatsioone ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seetõttu ei ole nende patsientide jaoks soovitusi võimalik anda (vt lõik 5.2).

Lisateavet vaadake kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

REZOLSTA ohutus ja efektiivsus 3...17-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Andmed puuduvad. REZOLSTA-t ei tohi kasutada alla 3-aastastel lastel seoses ohutusega (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ravi REZOLSTA-ga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri eksootsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi REZOLSTA-ga ning naised, kes REZOLSTA-ga ravi ajal rasestuvad, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Suukaudne

Nii darunaviiri kui kobitsistaadi kogu annuse manustamise tagamiseks tuleb tablett alla neelata tervelt. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid REZOLSTA-t 30 minuti jooksul peale sööki (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Koosmanustamine järgmiste ravimitega ravitoime võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.5):

- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin;
- rifampitsiin;
- lopinaviir/ritonaviir;
- naistepuna, *Hypericum perforatum*.

Koosmanustamine järgmiste ravimitega võimalike raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4.5):

- alfusosiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin kasutamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- rifampitsiin;
- tungaltera derivaadid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegool;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- elbasviir/grasopreviir;
- triasolaam, suukaudselt manustatud midasolaam (parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõusid vt lõik 4.5);
- sildenafil kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- dabigatraan, tikagreloor.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Viiruse ülekandumise vältimiseks tuleb rakendada ettevaatusabinõusid vastavalt riiklikele juhistele.

Soovitav on regulaarselt kontrollida virooloogilist ravivastust. Virooloogilise vastuse puudumise või kadumise korral tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

Darunaviir seondub valdavalt α_1 -happelse glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada tugevalt α_1 -happelse glükoproteiiniga seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid

REZOLSTA-t ei tohi kasutada varem ravitud patsientidel, kellel esineb üks või mitu DRV-RAM-i või kelle plasma HIV-1 RNA tase on $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

Selles populatsioonis ei ole uuritud muid kombinatsioone optimeeritud foonravi skeemiga kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Rasedus

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri madalat ekspositsiooni, kusjuures C_{min} tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline langus võib põhjustada virooloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi REZOLSTA-ga ning naised, kes REZOLSTA-ga ravi ajal rasestuvad, tuleb

üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga.

Eakad

Kuna REZOLSTA kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, tuleb olla ettevaatlik, kuna neil esineb sagedamini halvenenud maksafunktsiooni ning kaasuvaid haigusi või saavad nad muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS-sündroomist (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb REZOLSTA kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suukahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas darunaviiri/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviirita või raltegraviiri ilma darunaviiri/ritonaviirita (vt lõik 4.8).

Sulfoonamiidiallergia

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Teadaoleva sulfoonamiidiallergiaga patsientidel tuleb REZOLSTA-t kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

Darunaviiri/ritonaviiri kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalekallete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- ja C-hepatiidi viirusvastase ravi korral vaadake nende ravimite asjakohast tooteteavet.

Enne ravi alustamist REZOLSTA-ga tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti REZOLSTA-ga ravimise esimeste kuude jooksul.

Kui REZOLSTA-ga ravitaval patsientidel esineb uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele viitavaid tõendeid (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

REZOLSTA, darunaviiri või kobitsistaadi ohutus ja efektiivsus raske maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu on REZOLSTA vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad REZOLSTA-t kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

On näidatud, et kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda toimet seerumi kreatiniinile, mis viib hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemisele, tuleb arvestada REZOLSTA manustamisel patsientidele, kellel hinnangulist kreatiniini kliirensit kasutatakse nende kliinilise ravi aspektide juhtimiseks, sealhulgas kaasuvate ravimite annuste kohandamiseks. Lisateavet vaadake kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravi REZOLSTA-ga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 70 ml/min, kui üks või enam koosmanustatavaid ravimeid (nt emtritsitabiin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipivoksiil) vajab annuse kohandamist kreatiniini kliirensi alusel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja kobitsistaat seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Praegu ei ole piisavalt andmeid, et kindlaks teha, kas tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi koosmanustamine on seotud renaalsete kõrvaltoimete suurenenud riskiga võrreldes raviskeemidega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

HIV proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on teatatud verejooksude, sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside, sagenemisest. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi HIV proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada verejooksu ohu võimalikust suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on teatatud osteonekroosi esinemisest, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes*

simplexi ja *herpes zosteri* aktiveerumist darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glükoproteiini tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest (vt lõik 4.5).

REZOLSTA-t ei tohi kasutada kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimiga, mis nõuab farmakoloogiliste omaduste võimendamist, kuna sellise kombinatsiooni annustamissoovitused ei ole kindlaks määratud. REZOLSTA-t ei tohi kasutada samaaegselt ritonaviiri sisaldavate ravimitega või ritonaviiri või kobitsistaati sisaldavate raviskeemidega.

Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 indutseerija. Üleminekul ritonaviirilt kui farmakoloogiliste omaduste võimendajalt kobitsistaadile tuleb esimese kahe REZOLSTA ravinädala jooksul olla ettevaatlik, eriti juhul, kui ükskõik millise koosmanustatud ravimi annuseid on tiitritud või kohandatud, sel ajal kui farmakoloogiliste omaduste võimendajana kasutati ritonaviiri.

Lapsed

REZOLSTA-t ei soovitata kasutada lastel (vanuses 3 kuni 17 aastat). REZOLSTA-t ei tohi kasutada alla 3-aastastel lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Et REZOLSTA sisaldab darunaviiri ja kobitsistaati, määravad darunaviiri (kombinatsioonis kobitsistaadi või väikese annuses ritonaviiriga) või kobitsistaadi puhul tuvastatud koostoimed ära need koostoimed, mis võivad esineda REZOLSTA puhul. Koostoimete uuringud darunaviiri/kobitsistaadiga, darunaviiri/ritonaviiriga ja kobitsistaadiga on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mille toimet võib mõjutada darunaviir/kobitsistaat

Darunaviir on CYP3A inhibiitor, CYP2D6 nõrk inhibiitor ja P-gp inhibiitor. Kobitsistaat on toimemehhanismipõhine CYP3A inhibiitor ja nõrk CYP2D6 inhibiitor. Kobitsistaat inhibeerib transportvalke p-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalku (BCRP), ravimite ja toksiinide transportivalku MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*), orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide 1B1 ja 1B3 (OATP1B1 ja OATP1B3). Kobitsistaadi ja nende transporterite substraatideks olevate ravimite koosmanustamise tulemusel võib suurenedu samal ajal manustatavate ravimite kontsentratsioon plasmas. Ei eeldata, et kobitsistaat inhibeeriks CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 või CYP2C19. Ei eeldata, et kobitsistaat indutseeriks CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 või P-gp-d (MDR1). Darunaviiri/kobitsistaadi manustamine koos ravimitega, mis peamiselt metaboliseeritakse CYP3A poolt, võib põhjustada süsteemse ekspositsiooni suurenemist nende ravimite suhtes, mis võib tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid.

REZOLSTA-t ei tohi seega kombineerida ravimitega, mille kliirens sõltub tugevalt CYP3A-st ja mille suhtes suurenenud süsteemset ekspositsiooni seostatakse raskete ja/või eluohtlike juhtudega (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/kobitsistaadi ekspositsiooni

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A poolt. Ravimite puhul, mis suurendavad CYP3A aktiivsust, võib eeldada darunaviiri ja kobitsistaadi kliirensi suurenemist, mis põhjustab darunaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist (nt efavirens, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, rifapentiin, rifabutiin, naistepuna) (vt lõik 4.3 ja allolev koostoimete tabel).

REZOLSTA manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib vähendada darunaviiri ja kobitsistaadi kliirensit ja põhjustada darunaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni suurenemist (nt asooli tüüpi seenevastased ained nagu klotrimasool). Neid koostoimeid on kirjeldatud allolevas koostoimete tabelis.

REZOLSTA-t ei tohi kasutada samaaegselt ritonaviiri või kobitsistaati sisaldavate ravimite või raviskeemidega. REZOLSTA-t ei tohi kasutada kombinatsioonis REZOLSTA individuaalsete komponentidega (darunaviir või kobitsistaat). REZOLSTA-t ei tohi kasutada kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimiga, mis nõuab farmakoloogiliste omaduste võimendamist, kuna sellise kombinatsiooni annustamissoovitused ei ole kindlaks määratud.

Koostoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud eeldatavad koostoimed REZOLSTA ja retroviirusvastaste ning mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel ning need põhinevad tuvastatud koostoimel darunaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/kobitsistaadi ja kobitsistaadiga.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas farmakokineetilise võimendajana on kasutatud ritonaviiri või kobitsistaati. Seepärast võivad soovitused darunaviiri kasutamiseks koos teiste ravimitega olla erinevad. Allolevas tabelis on täpsustatud, kui REZOLSTA manustamise soovitused erinevad nendest, mis on antud väikese annuse ritonaviiriga võimendatud darunaviiri manustamise kohta. Täpsem teave on PREZISTA ravimi omaduste kokkuvõttes.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos REZOLSTA-ga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime	Soovitused koosmanustamise kohta
HIV RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Integraasiahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei eeldata, et dolutegraviir mõjutaks REZOLSTA farmakokineetikat.	REZOLSTA-t ja dolutegraviiri võib kasutada ilma annuseid kohandamata.
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud viitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. REZOLSTA-t ja raltegraviiri võib kasutada ilma annuseid kohandamata.

HIV nukleo(s/t)iid-pöördraskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimetehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	REZOLSTA-t ja didanosiooni võib kasutada ilma annuseid kohandamata. Didanosiooni manustamisel koos REZOLSTA-ga tuleb didanosiooni manustada tühja kõhuga 1 tund enne või 2 tundi pärast REZOLSTA-t (mida manustatakse koos toiduga).
Tenofoviirdisoproksiil* *uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiil-fumaraadiga	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab tenofoviiri plasmakontsentratsioone. (P-glükoproteiini inhibeerimine)	REZOLSTA-t ja tenofoviirdisoproksiili saab kasutada ilma annuseid kohandamata. REZOLSTA manustamisel kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiiliga võib olla näidustatud neerutalitluse jälgimine, eriti olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid võtvatel patsientidel.
Emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos REZOLSTA-ga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Teiste NRTI-de (st emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiini ja zidovudiin), mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiri, mille metabolism ei ole CYP poolt vahendatud, erinevate eliminatsiooniteede alusel ei ole oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning REZOLSTA vahel.	REZOLSTA-t võib kasutada koos nende NRTI-dega ilma annuseid kohandamata.
HIV mittenukleo(s/t)iid-pöördraskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et efavirens vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA ja efavirensi koosmanustamist ei soovitata. Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri puhul kehtib teine soovitus. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.
Etraviriin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et etraviriin vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA ja etraviriini koosmanustamist ei soovitata. Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri puhul kehtib teine soovitus. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.
Nevirapiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et nevirapiin vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone (CYP3A indutseerimine). Eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nevirapiini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA ja nevirapiini koosmanustamist ei soovitata. Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri puhul kehtib teine soovitus. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rilpiviriin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab rilpiviriini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA-t ja rilpiviriini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata, kuna eeldatavat rilpiviriini kontsentratsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab maraviroki plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Maraviroki soovitatav annus manustamisel koos REZOLSTA-ga on 150 mg kaks korda ööpäevas. Lisateavet vaadake maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttest.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab REZOLSTA eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	REZOLSTA ja alfusosiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentanüül	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab alfentanüüli plasmakontsentratsioone.	REZOLSTA-ga samal ajal kasutamisel võib olla vajalik alfentanüüli annuse vähendamine ja patsienti tuleb jälgida pikenenud või hilinevad hingamise pärssumise riski suhtes.
ANTATSIIDID		
Alumiinium/magneesiumhüdrosiid Kaltsiumkarbonaat	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata	REZOLSTA-t ja antatsiide võib kasutada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
STENOKARDIAVASTASED/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel nende antiarütmikumide terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine koosmanustamisel REZOLSTA-ga. Amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiini ja REZOLSTA koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Digoksiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab digoksiini plasmakontsentratsioone. (P-glükoproteiini inhibeerimine)	REZOLSTA-t saavatele patsientidele tuleb algselt manustada digoksiini väikseimat võimalikku annust. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.

ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et klaritromütsiin suurendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine) Klaritromütsiini kontsentratsioonid võivad suurenedada koosmanustamisel REZOLSTA-ga. (CYP3A inhibeerimine)	Klaritromütsiini kombineerimisel REZOLSTA-ga tuleb olla ettevaatlik. Neerukahjustusega patsientide puhul tuleb soovitatav annus vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Edoksabaan Rivaroksabaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel võib REZOLSTA koosmanustamine nende antikoagulantidega suurendada antikoagulandi kontsentratsioone, mis võib põhjustada verejooksu riski suurenemist. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	REZOLSTA ja nende antikoagulantide koosmanustamist ei soovitata.
Dabigatraan Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA manustamine koos dabigatraani või tikagrelooriga võib suurendada antikoagulandi plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	REZOLSTA manustamine koos dabigatraani või tikagrelooriga on vastunäidustatud. Soovitatav on kasutada teisi tromboosivastaseid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel) (vt lõik 4.3).
Varfariin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib muuta varfariini plasmakontsentratsioone.	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) jälgimine on soovitatav varfariini manustamisel koos REZOLSTA-ga.
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et need antikonvulsandid vähendavad darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA ja nende antikonvulsantide koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klonasepaam	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab klonasepaami kontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Taimsed toidulisandid Naistepuna	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et naistepuna vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA manustamine koos naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Paroksetiin Sertraliin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende antidepressantide plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine) Eelnevad andmed ritonaviiriga võimendatud darunaviiri kohta näitasid siiski nende antidepressantide plasmakontsentratsioonide vähenemist (mehhanism teadmata); viimati nimetatud toime võib olla omane ritonaviirile.	Kui neid antidepressante tuleb kasutada koos REZOLSTA-ga, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajaduse korral antidepressandi annuse kohandamine.
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende antidepressantide plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine).	
DIABEEDIRAVIMID		
Metformiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Soovitatav on REZOLSTA-t võtvate patsientide hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos REZOLSTA-ga on vastunäidustatud.
SEENTEVASTASED RAVIMID		
Klotrimasool Flukonasool Itrakonasool Isavukonasool Posakonasool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende seentevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja need seentevastased ravimid võivad suurendada darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine ja/või P-gp inhibeerimine)	Vajalik on ettevaatus ja kliiniline jälgimine. Kui koosmanustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
Vorikonasool	REZOLSTA-ga koos manustamisel võib vorikonasooli plasmakontsentratsioon suurenedada või väheneda.	Vorikonasooli ei tohi REZOLSTA-ga kombineerida, välja arvatud juhul, kui kasulikkuse ja riski hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab kolhitsiini plasmakontsentratsioone. CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Kolhitsiini annuse vähendamine või kolhitsiinravi katkestamine on soovitatav normaalse neeruvõi maksatalitlusega patsientidel, kellel on vajalik ravi REZOLSTA-ga. Kolhitsiini ja REZOLSTA kombinatsioon on vastunäidustatud neeru- või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab lumefantriini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine).	REZOLSTA-t ja artemeeterit/lumefantriini võib kasutada ilma annuseid kohandamata; siiski tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatlikult.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et rifampiin vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	Rifampitsiini ja REZOLSTA kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin Rifapentiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et need mükobakterivastased ravimid vähendavad darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA ja rifabutiini ning rifapentiini koosmanustamist ei soovitata. Kui kombinatsioon on vajalik, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg 3 korda nädalas kindlatel päevadel (näiteks esmaspäev-kolmapäev-reede). On vajalik sagedasem jälgimine rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas neutropeenia ja uveiidi, suhtes eeldatava rifabutiini ekspositsiooni suurenemise tõttu. Rifabutiini annuse edasist vähendamist ei ole uuritud. Tuleb meeles pidada, et kaks korda nädalas manustatav 150 mg annus ei pruugi tagada optimaalset ekspositsiooni rifabutiinile, viies sellega rifamütsiiniresistentsuse tekkimise ja ravi ebaõnnestumise riskile. HIV-iga nakatunud patsientidele sobiva tuberkuloosiravi tagamiseks tuleb lähtuda kohalikest juhistest. Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri puhul kehtib teine soovitus. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.
KASVAJAVASTASED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende kasvajavastaste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad suureneda koosmanustamisel REZOLSTA-ga, mis põhjustab tavaliselt nende ravimitega seotud kõrvaltoimete sagenemise võimalust. Nende kasvajavastaste ravimite kombineerimisel REZOLSTA-ga tuleb olla ettevaatlik.
Everoliimus Irinotekaan		Everoliimuse või irinotekaani ja REZOLSTA samaaegset kasutamist ei soovitata.

ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende neuroleptikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Kliiniline jälgimine on soovitatav REZOLSTA manustamisel koos perfenasiini, risperidooni või tioridasiiniga. Nende neuroleptikumide puhul kaaluge neuroleptikumi annuse vähendamist koosmanustamisel REZOLSTA-ga.
Lurasidoon Pimosiid Sertindool Kvetiapiin		Lurasidooni, pimosiidi, kvetiapiini või sertindooli ja REZOLSTA kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
β-BLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA koosmanustamisel nende beetablokaatoritega on soovitatav kliiniline jälgimine ja tuleb kaaluda beetablokaatori väiksemaid annuseid.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Ravi- ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine on soovitatav nende ravimite manustamisel koos REZOLSTA-ga.
KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Koostoimeid REZOLSTA ühegi koostisainetega ei ole uuritud. Samaaegsel manustamisel koos REZOLSTA'ga võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suureneeda, põhjustades seerumi kortisoolisisalduse vähenemist.	REZOLSTA ja CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroidide (sh flutikasoonpropionaat või teised inhaleeritavad kortikosteroidid) samaaegne kasutamine võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni, tekkeriski. Samaaegne manustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab ravimi kasutamisega seotud riskid. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise puhul tuleb kaaluda teiste kortikosteroidide kasutamist, mille metabolism sõltub vähem CYP3A-st, nagu beklometasoon intranasaalseks ja inhalatsioonidena kasutamiseks.

Deksametasoon (süsteemne)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et (süsteemne) deksametasoon vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	Süsteemset deksametasooni tuleb kasutada ettevaatlikult kombinatsioonis REZOLSTA-ga.
ENDOTELIINIRETSEPTORI ANTAGONISTID		
Bosentaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et bosentaan vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine) Eeldatakse, et REZOLSTA suurendab bosentaani plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA ja bosentaani samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib REZOLSTA suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	REZOLSTA ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib REZOLSTA suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	REZOLSTA ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
Simepreviir	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab simepreviiri plasmakontsentratsioone. Simepreviir võib suurendada darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone.	REZOLSTA-t ei soovitata manustada koos simepreviiriga.
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin Rosuvastatiin	Atorvastatiin (10 mg üks kord ööpäevas): atorvastatiini AUC ↑ 290% atorvastatiini C _{max} ↑ 319% atorvastatiini C _{min} ND Rosuvastatiin (10 mg üks kord ööpäevas): rosuvastatiini AUC ↑ 93% rosuvastatiini C _{max} ↑ 277% rosuvastatiini C _{min} ND Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine ja/või transport)	HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja REZOLSTA samaaegne kasutamine võib suurendada lipiide vähendava ravimi plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada kõrvaltoimeid nagu müopaatia. Kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja REZOLSTA koosmanustamine on soovitatav, soovitatakse alustada väikseimast annusest ja suurendada annust soovitud kliinilise toime saavutamiseni, samal ajal ohutust jälgides. REZOLSTA samaaegne kasutamine koos lovastatiini ja simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Lovastatiin Simvastatiin		

TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Tsimetidiin Famotidiin Nisatidiin Ranitidiin	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toime mehhanismiga seotud koostoimeid oodata	REZOLSTA-t võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annuseid kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende immunosupressantide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Koosmanustamise korral tuleb jälgida immunosupressandi terapeutilist sisaldust.
Everoliimus		Everoliimuse ja REZOLSTA samaaegset kasutamist ei soovitata.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab salmeterooli plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Salmeterooli ja REZOLSTA samaaegset kasutamist ei soovitata. Kombinatsioon võib põhjustada salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sealhulgas QT pikendamise, palpitatsioonide ja siinustahhükardia, suurenenud riski.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Buprenorfiin/naloksoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib muuta buprenorfiini ja/või norbuprenorfiini plasmakontsentratsioone.	Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik manustamisel koos REZOLSTA-ga, kuid soovitav on opiaadi toksilisuse nähtude hoolikas kliiniline jälgimine.
Metadoon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib suurendada metadooni plasmakontsentratsioone. Manustamisel koos ritonaviiriga võimendatud darunaviiriga täheldati metadooni plasmakontsentratsiooni väikest vähenemist. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.	Metadooni annuse kohandamine ei ole vajalik alustades manustamist koos REZOLSTA-ga. Kliiniline jälgimine on soovitav, kuna mõnel patsiendil võib olla vajalik säilitusravi kohandamine.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib suurendada nende valuvaigistite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine).	Kliiniline jälgimine on soovitav REZOLSTA manustamisel koos nende valuvaigistitega.

ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIDID		
Drospirenoon (3 mg üks kord ööpäevas)	drospirenooni AUC ↑ 58% drospirenooni C _{max} ↑ 15% drospirenooni C _{min} ND	Östrogeenipõhiste rasedumisvastaste vahendite kasutamisel samaaegselt REZOLSTA-ga on soovitatav kasutada teisi või täiendavaid kontratseptsioonimeetodeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeenasendusravi, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenidefitsiidi nähtude suhtes. REZOLSTA samaaegsel manustamisel drospirenooni sisaldava preparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etinüülöstradiool (0,02 mg üks kord ööpäevas)	etinüülöstradiooli AUC ↓ 30% etinüülöstradiooli C _{max} ↓ 14% etinüülöstradiooli C _{min} ND	
Noretindroon	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib muuta noretindrooni plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine, UGT/SULT indutseerimine).	
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	REZOLSTA samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäire raviks Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Erektsioonihäire raviks kasutatavate PDE-5 inhibiitorite samaaegne kasutamine REZOLSTA-ga peab toimuma ettevaatlikult. Kui on näidustatud REZOLSTA samaaegne kasutamine sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, soovatakse sildenafili üksikannust, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili üksikannust, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafili ükaikannust, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.
Avanafiil		Avanafiili ja REZOLSTA kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende PDE-5 inhibiitorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafili ohutu ja efektiivne annus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks koosmanustamisel REZOLSTA-ga ei ole kindlaks määratud. Esineb suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete (sealhulgas nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja süngoobi) tekkeks. Seetõttu on REZOLSTA ja sildenafili, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks tadalafiliga ei soovitata.

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir või kobitsistaat erituvad rinnapiima. Rottidega läbiviidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning suurtes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust. Loomkatsetel on näidanud, et kobitsistaat eritub piima. Võimaliku HIV nakkuse ülekandumise ja kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnaga toidetavatel imikutel, tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks mingil tingimusel REZOLSTA-ravi ajal last rinnaga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri või kobitsistaadi mõjust inimeste viljakusele. Puudus mõju loomade paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3). Loomkatsete alusel ei eeldata, et REZOLSTA-l oleks toime paaritumisele või viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

REZOLSTA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil on teatatud peeringlusest ravi ajal skeemidega, mis sisaldavad darunaviiri koos kobitsistaadiga, ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

REZOLSTA üldine ohutusprofiil põhineb kas kobitsistaadi või ritonaviiriga võimendatud darunaviiri ja kobitsistaadi kliiniliste uuringute olemasolevatel andmetel ning darunaviiri/ritonaviiri turuletulekujärgsetel andmetel.

Et REZOLSTA sisaldab darunaviiri ja kobitsistaati, võib oodata kummagi individuaalse ühendiga seotud kõrvaltoimeid.

Kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed III faasi uuringus GS-US-216-130 olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Rasked kõrvaltoimed olid suhkurtõbi, (ravimi)ülitundlikkus, immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom, lööve ja oksendamine. Kõik need rasked kõrvaltoimed tekkisid ühel (0,3%) osalejal, välja arvatud lööve, mis tekkis kahel (0,6%) osalejal.

Kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed, millest teatati darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi jooksul ja spontaansete teadetena, olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed on äge neerupuudulikkus, müokardiinfarkt, immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürektsia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsis oli ohutusprofiil darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravimata osalejatel sarnane darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg ohutusprofiilile kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud osalejatele, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravimata osalejatel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klassi ja esinemissageduse kategooria alusel. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Darunaviiri/kobitsistaadi kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	anoreksia, suhkurtõbi, hüpokolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebatavalised unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhuvalu, kõhu paisumine, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärmeensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	äge pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sealhulgas makuloosne, makulopapuloosne, papuloosne, erütematoosne, sügelev lööve, generaliseerunud lööve ja allergiline dermatiit)
sage	angioödem, sügelus, urtikaaria
harv	eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega kulgev reaktsioon ravimile (DRESS-sündroom)*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
sagedus teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	väsimus
aeg-ajalt	asteenia
<i>Uringud</i>	
sage	suurenenud kreatiniinisaldus veres

* Neid kõrvaltoimeid ei ole darunaviiri/kobitsistaadi kliinilistes uuringutes registreeritud, kuid neid on täheldatud ravi ajal darunaviiri/ritonaviiriga ja nende tekkimist võib eeldada ka darunaviiri/kobitsistaadiga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes darunaviiri/ritonaviiri ja darunaviiri/kobitsistaadiga oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes sageli esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel (vt lõik 4.4). Ühe rühmaga uuringus, milles manustati darunaviiri 800 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas ning muude retroviirusvastaste ravimitega, katkestas 2,2% patsientidest ravi lööbe tõttu.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaskoeletihäirete kahjustused

HIV proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt üldiselt tunnustatud riskiteguritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Verejooks hemofiiliaga patsientidel

On olnud teateid spontaanselt verejooksust retroviirusvastaseid proteaasi inhibiitoreid kasutavate hemofiiliat põdevate patsientide puhul (vt lõik 4.4).

Hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemine

On näidatud, et kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini renaalse tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Kobitsistaadi inhibeerivast toimest põhjustatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ei ületa tavaliselt 0,4 mg/dl.

Kobitsistaadi mõju seerumi kreatiniinile uuriti I faasi uuringus normaalse neerutalitlusega (eGFR ≥ 80 ml/min, n = 12) ja kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR: 50...79 ml/min, n = 18) osalejatel. Cockcroft-Gaulti meetodil arvutatud hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust (eGFR_{CG}) võrreldes esialgsega täheldati 7 päeva jooksul pärast ravi alustamist 150 mg kobitsistaadiga normaalse neerutalitlusega ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) ja kerge kuni mõõduka neerukahjustusega ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min) osalejatel. Need eGFR_{CG} vähenemised olid pöörduvad pärast ravi katkestamist kobitsistaadiga ega mõjutanud tegelikku glomerulaarfiltratsiooni kiirust, mida määrati indikaatorravim ioheksooli kliirensi abil.

III faasi ühe rühmaga uuringus (GS-US-216-130) täheldati eGFR_{CG} muutust 2. nädalal ja see jäi stabiilseks kuni 48. nädalani. Keskmine eGFR_{CG} muutus võrreldes esialgsega oli -9,6 ml/min 2. nädalal ja -9,6 ml/min 48. nädalal.

Lisateavet vaadake kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

REZOLSTA ohutus ja efektiivsus 3...17-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Muud patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

REZOLSTA kasutamise kohta kaasuva B- ja/või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel on andmed piiratud. Darunaviiri ja sellega koos manustatavat ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli B- või C-hepatiiti nakatunud 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused REZOLSTA või darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni ägeda üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenud ebasoodsaid toimeid.

REZOLSTA üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. REZOLSTA üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir ja kobitsistaat seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeainete organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR14

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhustumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioosete viiruspartiklite moodustumise.

Kobitsistaat on toimemehhanismipõhine CYP3A alaperekonna P450 tsütokroomide inhibiitor. CYP3A vahendatud metabolismi inhibeerimine kobitsistaadi poolt suurendab CYP3A substraatide, nagu darunaviiri, süsteemset ekspositsiooni, kui biosaadavus on piiratud ja poolväärtusaeg lühenenud CYP3A-sõltuva metabolismi tõttu.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku $< 0,1$ kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni $> 100 \mu M$.

Kobitsistaadil ei ole märgatavat viirusvastast toimet HIV-1-le ja see ei antagoniseeri darunaviiri viirusvastast toimet.

Resistentsus

Darunaviiriresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23 kuni 50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2 kuni 4 aminohappe asendust. Selekteerimiseksperimentis tekkinud viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes ei olnud võimalik seletada nende proteaasi mutatsioonide tekkimisega.

REZOLSTA resistentsuse profiili juhib darunaviir. Viirusvastase aktiivsuse puudumise tõttu ei selekteeri kobitsistaat ühtki HIV resistentsuse mutatsiooni. REZOLSTA resistentsuse profiili toetavad kaks III faasi uuringut, mis viidi läbi darunaviiri/ritonaviiriga varem ravimata (ARTEMIS) ja varem ravitud (ODIN) patsientidel ning uuringu GS-US-216-130 48 nädala andmete analüüs varem ravimata ja varem ravitud patsientidel.

Resistentse HIV-1 viiruse tekkimise madalat taset täheldati RVR-i varem mittesaanud patsientidel, keda raviti esmakordselt REZOLSTA-ga või darunaviiri/ritonaviiriga annuses 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis muu RVR-iga ja RVR-i varem saanud patsientidel, kellel ei esinenud ühtki darunaviiri RAM-i ja kes said REZOLSTA-t või darunaviiri/ritonaviiri annuses 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis muu RVR-iga. Allolev tabel näitab HIV-1 proteaasi mutatsioonide tekkimist ja tundlikkuse kaotust HIV PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul uuringute GS-US-216-130, ARTEMIS ja ODIN tulemusnäitaja saavutamisel.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Varem ravimata patsiendid, darunaviir/ko bitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravitud patsiendid, darunaviir/ko bitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 18	Varem ravimata patsiendid, darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Varem ravitud patsiendid, darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	Varem ravitud patsiendid, darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296
Viroloogilise ebaõnnestumisega osalejate arv ja genotüübi andmed mutatsioonide ^c tekkimise kohta tulemusnäitaja saavutamisel, n/N					
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM-id	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Viroloogilise ebaõnnestumisega osalejate arv ja genotüübi andmed, mis näitavad tundlikkuse kaotust PI-dele tulemusnäitaja saavutamisel võrreldes uuringu algusega ^d , n/N					
HIV PI					
darunaviir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenaviir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atasanaviir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinaviir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinaviir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakvinaviir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranaviir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Resistentsuskatseteks valitud viroloogilised ebaõnnestumised määratleti järgmiselt: varasema supressioonita: HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine võrreldes esialgsega ja ≥ 50 koopiat/ml 8. nädalal, kinnitatud järgmisel visiidil; tagasilöögina: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, seejärel kinnitatud HIV-1 RNA kuni ≥ 400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine madalaimast väärtusest; katkestamised HIV-1 RNA-ga ≥ 400 koopiat/ml viimasel visiidil

^b Viroloogilised ebaõnnestumised TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritmi alusel (HIV-1 RNA > 50 koopiat/ml)

^c IAS-USA loendid

^d Uuringus GS-US-216-130 ei olnud algne fenotüüp saadaval

Ristuv resistentsus

Uuringu GS-US-216-130 viroloogilistes ebaõnnestumistes ei täheldatud ristuvat resistentsust teiste HIV PI-dega. Vaadake eelnevast tabelist teavet uuringute ARTEMIS ja ODIN kohta.

Kliinilised tulemused

REZOLSTA retroviirusvastast toimet põhjustab darunaviiri komponent. Kobitsistaadi kui darunaviiri farmakokineetilise tugevdaja aktiivsust on näidatud farmakokineetilistes uuringutes. Nendes farmakokineetilistes uuringutes oli 150 mg kobitsistaadiga tugevdatud 800 mg darunaviiri ekspositsioon samasugune kui tugevdamisel 100 mg ritonaviiriga. Darunaviir REZOLSTA komponendina on bioekvivalentne 800 mg darunaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas eraldi ravimpreparaatidena manustatutena (vt lõik 5.2).

Üks kord ööpäevas manustatava REZOLSTA efektiivsuse tõendid põhinevad RVR-i mittesaanud patsientidel ja RVR-i saanud patsientidel läbiviidud uuringu GS-US-216-130 48. nädala andmetel ja kahel III faasi uuringul ARTEMIS ja ODIN 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiriga üks kord ööpäevas vastavalt RVR-i mittesaanud patsientidel ja RVR-i saanud patsientidel.

REZOLSTA täiskasvanutel sooritatud kliiniliste uuringute kirjeldus

800 mg üks kord ööpäevas manustatava darunaviiri efektiivsus koos 150 mg üks kord ööpäevas manustatava kobitsistaadiga varem RVR-i mittesaanud ja RVR-i saanud patsientidel

GS-US-216-130 on ühe uuringurühmaga avatud III faasi uuring, mis hindab darunaviiri ja kobitsistaadi farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja efektiivsust 313 HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendil (295 varem ravimata ja 18 varem ravitud). Need patsiendid said darunaviiri 800 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas koos uurija poolt valitud optimeeritud taustaravimitega, mis koosnes 2 aktiivsest NRTI-st.

HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes sellesse uuringusse sobisid, esines sõelumisel genotüüp, mis ei näidanud darunaviiri RAM-e ja plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 koopiat/ml. Allolev tabel näitab uuringu GS-US-216-130 48. nädala analüüsides pärinevaid efektiivsusandmeid:

<i>Tulemused 48. nädalal</i>	GS-US-216-130		
	Varem ravimata patsiendid, darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 295	Varem ravitud patsiendid, darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 18	Kõik uuringus osalejad, darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
keskmine HIV-1 RNA log muutus võrreldes algsega (log ₁₀ koopiat/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus võrreldes algsega ^b	+174	+102	+170

^a Arvutused vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimaste vaatlusandmete ülekandmine

Darunaviiri/ritonaviiri täiskasvanutel sooritatud kliiniliste uuringute kirjeldus

800 mg üks kord ööpäevas manustatava darunaviiri efektiivsus koos 100 mg üks kord ööpäevas manustatava ritonaviiriga varem RVR-i mittesaanud patsientidel

800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri/ritonaviiri efektiivsuse tõendid põhinevad randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuringu ARTEMIS 192. nädala andmetel varem retroviirusvastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Uuringus võrreldi 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas 800/200 mg lopinaviiri/ritonaviiriga ööpäevas (manustatuna kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas). mõlemas rühmas kasutati fikseeritud taustaravimite, mis koosnes

tenofoviirdisoproksiilfumaraadist 300 mg üks kord ööpäevas ja emtritsitabiinist 200 mg üks kord ööpäevas.

Allolev tabel näitab uuringu ARTEMIS 48. nädala ja 96. nädala analüüsides pärinevaid efektiivsusandmeid:

ARTEMIS						
	48. nädal ^a			96. nädal ^b		
<i>Tulemused</i>	darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusint ervall)	darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusinterv all)
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ^c Kõik patsiendid	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Ravieelse HIV-RNA-ga < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Ravieelse HIV-RNA-ga ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Ravieelse CD4+ rakkude arvuga < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Ravieelse CD4+ rakkude arvuga ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Andmed põhinevad 48. nädala analüüsidel

^b Andmed põhinevad 96. nädala analüüsidel

^c Arvutused vastavalt TLOVR algoritmile

^d % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^e Mittelõpetajad arvestatakse kui ebaõnnestumised: patsiendid, kes katkestasid uuringu enneaegselt, arvestati muutusega 0.

Darunaviiri/ritonaviiri ravi viroloogilise vastuse mittehalvemust, mis määratleti kui patsientide protsent, kelle plasma HIV-1 RNA sisaldus oli < 50 koopiat/ml, näidati (eelnevalt määratletud 12% mittehalvemuse piirväärtusega) nii ravikavatsusliku (ITT) kui protokollkohase (OP) populatsiooni puhul 48. nädala analüüsis. Need tulemused kinnitati uuringu ARTEMIS andmete analüüsil 96. ravinädalal. Tulemused püsisid kuni uuringu ARTEMIS 192. ravinädalani.

800 mg üks kord ööpäevas manustatava darunaviiri efektiivsus koos 100 mg üks kord ööpäevas manustatava ritonaviiriga varem RVR-i saanud patsientidel

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse testimine sõelumisel ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning sõelumisel oli HIV-1 RNA > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüs põhineb 48 ravinädalal (vt allolev tabel). Mõlemas ravirühmas kasutati optimeeritud taustaraviskemi (OBR) ≥ 2 NRTI-d.

ODIN			
Tulemused	48. nädal		
	darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	darunaviir/ritonav iir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusintervall)
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/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)
Ravieelse CD4+ rakkude arvuga (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 klaadiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muu ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Arvutused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimaste vaatlusandmete ülekandmine

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus halvem (eelnevalt defineeritud 12% mittehalmemuse piirväärtusega) kui darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas puhul nii ITT kui OP populatsioonis.

REZOLSTA-t ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb üks või mitu darunaviiri resistentsusega seotud mutatsiooni (DRV-RAM-i) või kelle plasma HIV-1 RNA tase on ≥ 100 000 koopiat/ml või CD4+ rakkude arv < 100 raku x 10⁶/l (vt lõik 4.2 ja 4.4). Andmed patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B, on piiratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama REZOLSTA-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta HIV-1 infektsiooni ravi puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

REZOLSTA ja darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas biosaadavuse uuringus näidati, et darunaviiri ekspositsioon on võrreldav tasakaaluseisundis ja täis kõhuga tervetel isikutel. REZOLSTA ja koos eraldi ravimitena manustatavate darunaviiri/kobitsistaadi 800/150 mg bioekvivalentsus tehti kindlaks täis ja tühja kõhuga tervetel isikutel.

Imendumine

Darunaviir

Eraldi manustatud darunaviiri 600 mg üksikannuse absoluutne suukaudne biosaadavus on umbes 37%.

Pärast REZOLSTA suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele imendus darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse kobitsistaadi juuresolekul tavaliselt 3

kuni 4,5 tunni jooksul. Pärast REZOLSTA suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele täheldati kobitsistaadi maksimaalseid plasmakontsentratsioone 2 kuni 5 tunni möödumisel manustamisest.

Koos toiduga manustamisel on darunaviiri suhteline ekspositsioon 1,7 korda suurem võrreldes ilma toiduta manustamisega. Seetõttu tuleb REZOLSTA tablette võtta koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta REZOLSTA ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviir

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma α_1 -happelise glükoproteiiniga.

Ainult darunaviiri intravenoosel manustamisel oli tema jaotusmaht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine \pm SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine \pm SD) koosmanustamisel 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Kobitsistaat

Kobitsistaat on 97 kuni 98% ulatuses seotud inimese plasmavalkudega ja keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe on umbes 2.

Biotransformatsioon

Darunaviir

In vitro katsed inimese maksa mikrosomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 vahendusel. ^{14}C -märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist moodustas suurema osa plasma radioaktiivsusest toimeaine muutumatul kujul. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest metsikut tüüpi HIV vastu.

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A (peamine) ja CYP2D6 (teisene) vahendatud oksüdatsiooni teel ning glükuronidatsiooni ei toimu. Pärast ^{14}C -kobitsistaadi suukaudset manustamist moodustas muutumatu kobitsistaat 99% plasmas ringlevast radioaktiivsusest. Uriinis ja roojas on metaboliitide sisaldus väike ja see ei soodusta kobitsistaadi CYP3A-d inhibeerivat toimet.

Eritumine

Darunaviir

Pärast 400/100 mg ^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ^{14}C -darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli umbes 15 tundi.

Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikses annuses ritonaviiriga 5,9 l/h.

Kobitsistaat

Pärast ^{14}C -kobitsistaadi suukaudset manustamist eritus rooja ja uriiniga vastavalt 86% ja 8,2% annusest. Kobitsistaadi terminaalne plasma poolväärtusaja mediaan on ligikaudu 3...4 tundi pärast REZOLSTA manustamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

REZOLSTA farmakokineetikat ei ole lastel uuritud.

Eakad

Darunaviir

Selles populatsioonis on andmed piiratud. Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel uuritud vanusevahemikus 18 kuni 75 aastat (n = 12, vanus \geq 65 aastat) (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Kobitsistaat

Eakatel (65 aastat ja vanemad) ei ole kobitsistaadi farmakokineetikat täielikult hinnatud.

Sugu

Darunaviir

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Kobitsistaat

Kobitsistaadi farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustus

REZOLSTA-t ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud.

Darunaviir

¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbiviidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, n = 20) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kobitsistaat

Teostati uuring kobitsistaadi farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli raske neerukahjustus (hinnanguline kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min). Koosõlas kobitsistaadi väikese renaalse kliirensiga ei täheldatud raske neerukahjustusega ja tervete patsientide võrdluses olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas.

Maksakahjustus

REZOLSTA-t ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud.

Darunaviir

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Korduvannustamise uuringus darunaviiri manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; n = 8) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, n = 8) maksakahjustusega osalejatel ilmnis, et darunaviiri plasmakontsentratsioonid olid sarnased tervete osalejate vastavate näitajatega. Sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) suurem. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole teada ja seetõttu tuleb darunaviiri/ritonaviiri kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Teostati uuring kobitsistaadi farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B). Mõõduka maksakahjustusega ja tervete isikute võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole REZOLSTA annust vaja kohandada. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kobitsistaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Kaasuv B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Kliinilistes uuringutes ei olnud piisavalt farmakokineetilisi andmeid, et kindlaks teha B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsiooni mõju darunaviiri ja kobitsistaadi farmakokineetikale (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ravi REZOLSTA-ga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril REZOLSTA-t, olid keskmised individuaalsed totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Ka ravimi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Nende madalate ekspositsioonide põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tagajärjel (vt allpool).

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=7)	Raseduse kolmas trimester (n=6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal madalam, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Darunaviir

Toksilisuse loomkatsed plasmakontsentratsioonidega, mis ulatusid kuni kliiniliste plasmakontsentratsioonide tasemeteni on läbi viidud ainult darunaviiriga hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel ilmsid darunaviirravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Tähtsamat erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud vähenemist koos aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemisega.

Muutusi tähtsamat maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärme(follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmsid darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähenemine mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks plasmakontsentratsioonide juures, mis olid samaväärsed kliinilise plasmakontsentratsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbiviidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskehade ja munaraku pesastumiste arvud.

Muus osas ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg ööpäevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad (AUC -0,5 korda) kui inimestel kliiniliselt

soovitatava annuse kasutamisel. Samade annusetasemetel juures ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Plasmakontsentratsioonid olid madalamad kui inimestel soovitatud kliinilise annuse kasutamisel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mõõduvat aeglustumist enne võõrutamist ning kergelt hiline mist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kellel esines ehmatusvastus laktatsiooni 15. päeval ja poegade elulemus laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonile toimeainele emapiima kaudu ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23. kuni 26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5. kuni 11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli ekspositsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Suurenenud ekspositsioon oli tõenäoliselt vähemalt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23. kuni 50. päeval, kusjuures ekspositsioon ja toksilisuse profiil olid võrreldavad täiskasvanud rottidel täheldatutega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi REZOLSTA-t alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati hiirtel ja rottidel pärast suukaudset manustamist sondi kaudu kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel täheldati kilpnäärme follikulaarseid adenome. Ühegi teise hea- või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist suurenemist darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjastanud. Näriistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme kasvajakud arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud tähtsusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajakutele. Suurimate testitud annuste korral oli ritonaviiriga koos manustatud darunaviiri süsteemne ekspositsioon (AUC alusel) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgselt plasmakontsentratsioonide juures, mis võrdusid inimese plasmakontsentratsiooniga või olid sellest väiksemad, täheldati neerude muutusi hiirtel (nefroos) ja rottidel (krooniline progresseeruv nefropaatia).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline *in vitro* ja *in vivo* testide seerias, kaasa arvatud bakterite pöördmutatsiooni (Ames'i) testis ja kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning *in vivo* mikrotoomade testis hiirtel.

Kobitsistaat

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikute arengutoksilisuse uuringutes teratogeenseid toimeid ei täheldatud. Rottidel tekkisid muutused loodete lüüsisamba ja rinnaku luustumises emasloomadele märkimisväärset toksilisust tekitavate annuste manustamisel.

Ex vivo uuringutes küülikutel ja *in vivo* uuringutes koertel täheldati, et inimesele soovitatavast 150 mg päevaannusest vähemalt 10 korda kõrgemat plasmakontsentratsiooni põhjustavate annuste puhul on kobitsistaadil nõrk QT-intervalli pikendamise potentsiaal ja see võib PR-intervalli veidi pikendada ja vähendada vasaku vatsakese funktsiooni.

Kobitsistaadiga läbi viidud pikaajaline kartsinogeensuse uuring rottidel näitas tumorigeenet potentsiaali sellele liigile, kuid inimeste seisukohast ei ole sellel tähtsust. Pikaajaline kartsinogeensuse uuring hiirtel ei näidanud kartsinogeenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletituum

Hüpromelloos
Kolloidne ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid
Talk
Punane raudoksiid
Must raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
6 nädalat pärast pudeli esmakordset avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge, suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis sisaldab 30 tabletti, polüpropüleenist (PP) lastekindla korgi ja tihendava kattega.
Pakendis on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/967/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum/cobicistatum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/967/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rezolsta

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletid
darunavirum/cobicistatum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/967/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir/kobitsistaat (*darunavirum/cobicistatum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REZOLSTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REZOLSTA võtmist
3. Kuidas REZOLSTA-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REZOLSTA-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on REZOLSTA ja milleks seda kasutatakse

Mis on REZOLSTA?

REZOLSTA sisaldab toimeaineid darunaviiri ja kobitsistaati.

Darunaviir kuulub HIV-i ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Selle toimel väheneb HIVi hulk teie organismis väga madala tasemeni. Seda antakse koos kobitsistaadiga, mis suurendab darunaviiri kogust veres.

REZOLSTA-ga ravimise tulemusel paraneb teie immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsevõime) ja väheneb risk HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeks, aga REZOLSTA ei ravi teid HIV-st terveks.

Milleks seda kasutatakse?

REZOLSTA-t kasutatakse 18-aastaste või vanemate täiskasvanute raviks, kes on nakatunud HIV-ga (vt Kuidas REZOLSTA-t võtta).

REZOLSTA-t tuleb võtta koos teiste HIV ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne REZOLSTA võtmist

Ärge võtke REZOLSTA-t

- kui **olete** darunaviiri, kobitsistaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse raskuses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisatesti tegemine.

Ärge kasutage REZOLSTA-t koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin</i>	krampihooegade vältimiseks
<i>Astemisool või terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks

<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru/maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Kombinatsioonravim lopinaviir/ritonaviir</i>	HIV-vastane ravim
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psüühikahäirete raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks
<i>Naistepuna (Hypericum perforatum)</i>	depressiooni puhul kasutatav taimne preparaat
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesteroolisisalduse vähendamiseks
<i>Triasolaam või suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Sildenafil</i>	pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame- ja kopsuhäire raviks. Sildenafilil on ka teisi kasutusalasid. Vt punkti „Muud ravimid ja REZOLSTA“.
<i>Avanafiil</i>	ereksioonihäire raviks
<i>Dabigatraan, tikagrelloor</i>	aitab vältida vereliistakute kokkukleepumist (vedeldab verd) südameinfarkti põdenud patsientide raviks
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne REZOLSTA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

REZOLSTA-t võtvatel inimestel võivad ikkagi tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga.

REZOLSTA-t võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harva võib nahalööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun pöörduge alati arsti poole, kui teil tekib lööve.

REZOLSTA-t ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

REZOLSTA-t on kasutatud vaid piiratud arvul 65-aastastel või vanematel patsientidel. Kui kuulute sellesse vanuserühma, peate preparaadi REZOLSTA kasutamist arutama oma arstiga.

Tutvuge kindlasti alltoodud punktidega ja öelge oma arstile, kui need kehtivad teie kohta.

- Öelge oma arstile, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon**. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite REZOLSTA-t võtta.
- Öelge oma arstile, kui teil on esinenud **probleeme neerudega**. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid saab ravida REZOLSTA-ga.
- Öelge oma arstile, kui teil on **suhkurtõbi**. REZOLSTA võib tõsta veresuhkru taset.
- Öelge oma arstile kohe, kui märkate endal mingeid **infektsiooninähtusid** (näiteks suurenenud lümfisõlmed ja palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugemalearenenud HIV-infektsioon ning kes on nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu põdenud ebaharilikke nakkusi (oportunistlikke infektsioone), võivad varsti pärast HIV ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest

tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad pärast seda, kui te alustate ravimite võtmist oma HIV infektsiooni raviks, tekkida ka **autoimmuunhaigused** (seisundid, mis tekivad siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad tekkida mitu kuud pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- Õelge oma arstile, kui teil on **hemofiilia**. REZOLSTA võib suurendada verejooksuohu.
- Õelge oma arstile, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Õelge oma arstile, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). See võib olla tõenäolisem pikaajalise HIV ravi, immuunsüsteemi raske kahjustuse, ülekaalulisuse või alkoholi tarvitamise või kui te kasutate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks puhul. Osteonekroosi nähud on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest.

Lapsed ja noorukid

REZOLSTA ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest seda ei ole alla 18-aastastel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja REZOLSTA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** REZOLSTA-ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „Ärge kasutage REZOLSTA-t koos järgmiste ravimitega”.

REZOLSTA-t ei tohi kasutada koos teise viirusvastase ravimiga, mis nõuab võimendamist või teise viirusvastase ravimiga, mis sisaldab võimendajat. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun õelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda muud HIV-vastast ravimit ja järgige hoolikalt arsti juhiseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

REZOLSTA toime võib nõrgeneda, kui te võtate mõnda järgnevaist ravimeist. Õelge oma arstile, kui te võtate:

- *bosentaan* (südamehaiguse raviks),
- *deksametasoon* (süstitav) (kortikosteroid),
- *efavirens, etraviriin, nevirapiin* (HIV raviks),
- *rifapentiin, rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks).

REZOLSTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet. Õelge oma arstile, kui te võtate:

- *amlodipiin, karvedilool, diltiaseem, disopüramiid, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nikardipiin, nifedipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda;
- *apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna nende ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda; arst võib teha teile vereanalüüsi;
- *klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks);
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. REZOLSTA võib vähendada nende efektiivsust. Kui neid kasutatakse raseduse vältimiseks, on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid;
- *etüünüülöstradiol/drospirenoon*. REZOLSTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel;

- *atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolisisalduse vähendamiseks). Suurenda võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav raviskeem on antud olukorras parim;
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda. Arst võib teha mõned lisaanalüüsid;
- *Kortikosteroidid, sealhulgas betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinolon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ja muude põletikuliste seisundite raviks. Kui teiste ravimite kasutamine ei ole võimalik, tohib neid ravimeid kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist ja arsti tähelepanelikul jälgimisel kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes;
- *buprenorfiin/naloksoon, metadoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks);
- *salmeterool* (astma raviks);
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud ravim);
- *dasatiniib, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravimid);
- *perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatrilised ravimid);
- *klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam* (ravimid unehäirete või ärevuse raviks);
- *prednisoon* (kortikosteroid);
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäire korral või pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame- ja kopsuhäire raviks);
- *glekapreviir/pibrentasviir, simepreviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks);
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna REZOLSTA ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Öelge oma arstile, kui te võtate:

- *alfentanüül* (süstitav, tugeva ja lühiajalise toimegavaluvaigisti, mida kasutatakse kirurgiliste protseduuride puhul);
- *digoksiin* (teatud südamehaiguste raviks),
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *klotrimasool, flukonasool, itrakonasool, isavukonasool, posakonasool* (seeninfektsioonide raviks). *Vorikonasooli* tohib võtta ainult pärast meditsiinilist hindamist,
- *rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks),
- *tadalafil, sildenafil, vardenafiil* (erektsioonihäire korral või kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirok* (HIV infektsiooni raviks),
- *kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks). Kui teil on neeru ja/või maksakahjustus vt lõik „Ärge kasutage REZOLSTA-t koos järgmiste ravimitega“;
- *bosentaan* (kopsuvereringes kõrge vererõhu raviks),
- *buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, solpideem, midasolaam süstena kasutamisel* (ravimid unehäirete ja/või ärevuse raviks),
- *metformiin* (2. tüüpi suhkurtõve raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valu raviks).

See **ei ole** täielik ravimite loend. Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, kavatsete rasestuda või toidate last rinnaga, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rase või imetav ema ei tohi REZOLSTA-t võtta. HIV nakkusega naised ei tohi imikut rinnaga toita, kuna HIV võib lapsele rinnapiima kaudu edasi kanduda ja kuna ravimi toime lapsele on teadmata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast REZOLSTA võtmist pearinglust.

3. Kuidas REZOLSTA-t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Te peate võtme REZOLSTA-t iga päev ja alati koos toiduga. REZOLSTA ei toimi korralikult ilma toiduta. Peate sööma eine või suupiste 30 minutit enne REZOLSTA võtmist. Toidu iseloom ei ole oluline.

- Neelake tablett tervelt alla koos joogiga nagu vesi või piim. Kui teil on raskusi REZOLSTA allaneelamisega, rääkige sellest oma arstile.
- Võtke oma muud HIV ravimid, mida kasutatakse kombinatsioonis REZOLSTA-ga, vastavalt arsti soovitustele.

Lastekindla korgi eemaldamine



Plastikpudelil on lastekindel kork, mis tuleb avada järgmiselt:

- Suruge keeratavat plastkorki allapoole ja keerake seda samal ajal vastupäeva.
- Eemaldage lahtikeeratud kork.

Kui te võtate REZOLSTA-t rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate REZOLSTA-t võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke tablett kohe sisse. Võtke ravimit alati koos toiduga. Kui te märkate seda **hiljem kui 12 tundi**, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage REZOLSTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Pärast ravi alustamist ei tohi seda lõpetada ilma arsti juhusteta.

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage REZOLSTA võtmist isegi siis, kui tunnete end paremini. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate REZOLSTA võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Nende hulka võivad kuuluda naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool roiete all.

REZOLSTA sage kõrvaltoime on nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovib, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi REZOLSTA-ga tuleb lõpetada.

Teiste raskete kõrvaltoimete hulka, mis tekkisid kuni 1 patsiendil 10-st, kuulus diabeet. Kõhunäärme põletikku (pankreatiit) on registreeritud kuni 1 patsiendil 100-st.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- allergilised reaktsioonid nagu nõgeslööve (urtikaaria), sügelus, naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) raske turse;
- vähenenud söögiisu;
- ebanormaalsed unenäod;
- oksendamine, kõhu valu või paisumine, seedehäired, kõhupuhitus;
- lihaste valu;
- väsimus;
- kõrvalekalded vereanalüüside, nt mõnede analüüside, mis näitavad teie maksa, kõhunäärme või neerude tööd, tulemustes. Teie arst selgitab neid teile.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- infektsiooni või autoimmuunhaiguse sümptomid (immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom);
- osteonekroos (luu verevarustuse katkemise tõttu tekkiv luukoe hävimine);
- rinnanäärmete suurenemine;
- nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- DRESS-sündroomiks nimetatav reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele].

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed: lööve võib muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks:

- lööve koos villide ja naha koorumisega suuremal osal kehast;
- punetav lööve, mis on kaetud väikeste mädaga täidetud muhukestega, mis levivad üle kogu keha; mõnikord koos palavikuga.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma REZOLSTA-ga.

Need on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REZOLSTA-t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

REZOLSTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida REZOLSTA sisaldab

- Toimeained on darunaviir ja kobitsistaat. Üks tablett sisaldab 800 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.
- Teised koostisosad on hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga, kolloidne ränidioksiid, krospovidoon ja magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi, makrogooli, talki, punast raudoksiidi ja musta raudoksiidi.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas REZOLSTA välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega roosad, ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on märgitud TG ja teisele küljele 800. 30 tabletti plastpudelis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.