

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roheline kuni tumeroheline 21 mm x 10 mm ovaalse kujuga ja poolitusjoonega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „675“ ja teisel „TG“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

REZOLSTA kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel (vanuses 6 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 25 kg).

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

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga vähemalt 40kg

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem mittesaanud patsiendid

Soovitav annus on üks 800 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

RVR-i varem saanud patsiendid

Annust üks 800 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadi tablett üks kord 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.

6-aastased ja vanemad lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni vähem kui 40 kg

RVR-i varem mittesaanud lapsed

Soovitav annustamisskeem on üks 675 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

RVR-i varem saanud lapsed

Annust üks 675 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadi tablett üks kord ööpäevas koos toiduga võib kasutada patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude retroviirusvastaste ravimitega, kuid kellel puuduvad 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 vahelejäädud annuste kohta

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

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb nii kiiresti kui võimalik võtta koos toiduga teine REZOLSTA annus. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal tarvis võtta uut annust, kuni on taas aeg järgmise plaanipärase annuse võtmiseks.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamise kohta selles vanusegrupis on piiratud ja seetõttu peab REZOLSTAt üle 65-aastastel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõigud 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 (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid siiski tuleb neil patsientidel REZOLSTAt kasutada ettevaatusega.

Puuduvad andmed darunaviiri või kobitsistaadi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioon suurened ja ohutusprofiil halveneda. Seetõttu raske (Childi Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsiendid ei tohi REZOLSTAt 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 REZOLSTaga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini

kliirens on alla 70 ml/min, kui mis tahes koosmanustatav ravimpreparaat (nt emtritsitaabin, 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

Darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus 3...< 6-aastastel või < 25 kg kehakaaluga lastel ei ole tõestatud. Andmeid veel ei ole. Darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni ei tohi ohutuskalutlustel kasutada alla 3-aastastel lastel seoses toksilisusega ja suremusega, mida täheldati juveniilsetel rottidel, kellele manustati darunaviiri kuni 23...26. elupäevani (vt lõik 5.3).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ravi 800 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi selle kombinatsiooniga ning naised, kes REZOLSTAgagi 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 REZOLSTAt 30 minuti jooksul pärast sööki (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Patsientidele, kes ei suuda 800 mg/150 mg tabletti tervelt alla neelata, võib tableti poolitada tabletilõikuri abil kaheks tükiks. Mõlemad tükid tuleb sisse võtta vahetult pärast tableti poolitamist, et tagada kogu annuse manustamine.

6-aastased ja vanemad lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg kuni vähem kui 40 kg

Patsientidele, kes ei suuda 675 mg/150 mg tabletti tervelt alla neelata, võib poolitusjoonega tableti poolitada käsitsi kaheks tükiks. Mõlemad tükid tuleb sisse võtta vahetult pärast tableti poolitamist, et tagada kogu annuse manustamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Manustamine koos tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu allpool loetletud ravimid, ravitoime võimaliku kadumise tõttu (vt lõik 4.5):

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

Manustamine koos selliste ravimitega, nagu loetletud allpool, võimalike tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4.5):

- alfososiin;

- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin kasutamisel neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- rifampitsiin;
- tungaltera derivaadid (nt dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergusonviin);
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegoal;
- 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);
- tikagreloor.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

RVR-i varem saanud patsiendid

REZOLSTA 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 klad 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 viroloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi selle kombinatsiooniga ning naised, kes REZOLSTAgagi 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 vähenenud maksafunktsiooni ning kaasuvaid haigusi või saavad nad muud ravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Masked 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 raltegraviiritähtsuse või raltegraviiri ilma darunaviiri/ritonaviiritähtsuse (vt lõik 4.8).

Sulfoonamiidiallergia

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Teadaoleva sulfoonamiidiallergiaga patsientidel tuleb REZOLSTAt 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 REZOLSTAgaga 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 ravi esimeste kuude jooksul.

Kui 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

Darunaviiri ja/või kobitsistaadi ohutus ja efektiivsus raske maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu on REZOLSTA vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad REZOLSTAt 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 REZOLSTAgaga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 70 ml/min, kui üks või enam koosmanustatavaid ravimeid (nt emtritsitaabin, 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 veritsuste, 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 veritsus 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 simplex*i 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 ilmnedagi 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).

REZOLSTAt ei tohi kasutada kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimiga, mis nõuab farmakoloogiliste omaduste võimendamist, kuna sellise kombinatsiooni annustamissoovitused ei ole

kindlaks määratud. REZOLSTAt 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.

Abiained

REZOLSTA sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Et REZOLSTA sisaldab darunaviiri ja kobitsistaati, määravad darunaviiri (kombinatsioonis kobitsistaadi või väikeses 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 transportvalku MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*), orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptide 1B1 ja 1B3 (OATP1B1 ja OATP1B3). 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 või mida transporditakse P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3 kaudu, võib põhjustada süsteemse ekspositsiooni suurenemist nende ravimite suhtes, mis võib tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3 või tabel allpool).

REZOLSTAt ei tohi kombineerida ravimitega, mille kliirens sõltub tugevalt CYP3A-st ja mille suhtes suurenenud süsteemset ekspositsiooni seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike juhtudega (kitsas terapeutiline indeks).

REZOLSTA samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni. Neid koostoimeid on kirjeldatud koostoimete tabelis allpool.

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/kobitsistaadi ekspositsiooni

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu. 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 ürt) (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.

REZOLSTAt ei tohi kasutada samaaegselt ritonaviiri või kobitsistaati sisaldavate ravimite või raviskeemidega. REZOLSTAt ei tohi kasutada kombinatsioonis REZOLSTA individuaalsete komponentidega (darunaviir või kobitsistaat). REZOLSTAt 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 koostoimetele 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 tabelis 1 ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos REZOLSTAg, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismite, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused manustamisel koos teiste ravimitega		
Näiteid ravimitest 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.	REZOLSTAt 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. REZOLSTAt ja raltegraviiri võib kasutada ilma annuseid kohandamata.
<i>HIV nukleo(s/t)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimetehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	REZOLSTAt ja didanosiooni võib kasutada ilma annuseid kohandamata. Didanosiooni manustamisel koos REZOLSTAg tuleb didanosiooni manustada tühja kõhuga 1 tund enne või 2 tundi pärast REZOLSTAt (mida manustatakse koos toiduga).

Tenofoviirdisoproksiil* *uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiil-fumaraadiga	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab tenofoviiri plasmakontsentratsioone. (P-glükoproteiini inhibeerimine)	REZOLSTAT 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 REZOLSTAGA on emtritsitabiini/tenofoviir- alafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Teiste NRTI-de (st emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin ja zidovudiin), mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiri, mille metabolism ei ole CYP kaudu vahendatud, erinevate eliminatsiooniteede alusel ei ole oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning REZOLSTA vahel.	REZOLSTAT võib kasutada koos nende NRTI-dega ilma annuseid kohandamata.
HIV mittenukleo(s)tüüd-pöördtranskriptaasi 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)	REZOLSTAT 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 REZOLSTAGA 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		
Alfentaniil	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab alfentaniili plasmakontsentratsioone.	REZOLSTAGA samal ajal kasutamisel võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja patsienti tuleb jälgida pikenenud või hilinevad hingamise pärssumise riski suhtes.
ANTATSIIDID		
Alumiinium/magneesiumhüdroksiid Kaltsiumkarbonaat	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata	REZOLSTAt ja antatsiide võib kasutada samaaegselt ilma annuseid kohandamata.
STENOKARDIAVASTASED/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaron 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 REZOLSTAGA. 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)	REZOLSTAt 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 suureneda koosmanustamisel REZOLSTAGA. (CYP3A inhibeerimine)	Klaritromütsiini kombineerimisel REZOLSTAGA tuleb olla ettevaatlik. Neerukahjustusega patsientide puhul tuleb soovitatav annus vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel võib REZOLSTA koosmanustamine nende antikoagulantidega suurendada antikoagulandi kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	REZOLSTA kasutamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest võib põhjustada veritsusrisi suurenemist.
Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/kobitsistaat</u> 800/150 mg ühekordne annus: dabigatraan AUC ↑ 164% dabigatraan C _{max} ↑ 164% <u>darunaviir/kobitsistaat</u> 800/150 mg üks kord ööpäevas: dabigatraan AUC ↑ 88% dabigatraan C _{max} ↑ 99%	Kliiniline jälgimine ja annuse vähendamine on vajalik, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos REZOLSTAGA.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA manustamine koos tikagrelooriga võib suurendada tikagreloori plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	REZOLSTA manustamine koos tikagrelooriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA manustamine koos klopidogreeliga vähendab klopidogreeli aktiivse metaboliidi sisaldust plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	REZOLSTA samaaegne manustamine klopidogreeliga ei ole soovitatav. 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 REZOLSTAGA.
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 ürt	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et naistepuna ürt vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	REZOLSTA manustamine koos naistepuna ürdiga 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 REZOLSTAgaga, 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 REZOLSTAt võtvate patsientide hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos REZOLSTAgaga 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	REZOLSTAgaga koos manustamisel võib vorikonasooli plasmakontsentratsioon suureneda või väheneda.	Vorikonasooli ei tohi REZOLSTAgaga 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 neeru- või maksatalitlusega patsientidel, kellel on vajalik ravi REZOLSTAGA. 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).	REZOLSTAT 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 neutroopenia 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. Ritonaaviiriga võimendatud darunaviiri puhul kehtib teine soovitus. Lisateavet vaadake darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.

KASVAJAVASTASED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende kasvajakavastaste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad suureneda koosmanustamisel REZOLSTAg, mis põhjustab tavaliselt nende ravimitega seotud kõrvaltoimete sagenemise võimalust. Nende kasvajakavastaste ravimite kombineerimisel REZOLSTAg tuleb olla ettevaatlik. Everoliimuse või irinotekaani ja REZOLSTA samaaegset kasutamist ei soovitata.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Sertindool Kvetiapiin	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 REZOLSTAg. 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 REZOLSTAg.

KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende kortikosteroidide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	REZOLSTA ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne kasutamine võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni, tekkeriski. Samaaegne manustamine CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab ravimi kasutamise 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.
Deksametasoon (süsteemne)	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et (süsteemne) deksametasoon vähendab darunaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone. (CYP3A indutseerimine)	Süsteemset deksametasooni tuleb kasutada ettevaatlikult kombinatsioonis REZOLSTAg.
ENDOTELIINI RETSEPTORI 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 OATP1B/3 inhibeerimine)	REZOLSTA ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin Fluvastatiin Pitavastatiin Pravastatiin Rosuvastatiin Lovastatiin Simvastatiin	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, pitavastiini, 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).
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 toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata.	REZOLSTAt võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annuseid kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Sirolimus Takroliimus Everoliimus	Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA suurendab nende immunosupressantide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Koosmanustamise korral tuleb jälgida immunosupressandi terapeutilist sisaldust. 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 pikenemise, palpitatsioonide ja siinustahhükardia, suurenenud riski.

NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÖLTUVUSE 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 REZOLSTAg, kuid soovitatav 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 REZOLSTAg. Kliiniline jälgimine on soovitatav, 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 soovitatav REZOLSTA manustamisel koos nende valuvaigistitega.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon (3 mg üks kord ööpäevas) Etünnüülöstradiool (0,02 mg üks kord ööpäevas) Noretindroon	drospirenooni AUC ↑ 58% drospirenooni C _{max} ↑ 15% drospirenooni C _{min} ND etünnüülöstradioli AUC ↓ 30% etünnüülöstradioli C _{max} ↓ 14% etünnüülöstradioli C _{min} ND Teoreetiliste kaalutluste alusel eeldatakse, et REZOLSTA võib muuta noretindrooni plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine, UGT/SULT indutseerimine).	Östrogeenipõhiste rasestumisvastaste vahendite kasutamisel samaaegselt REZOLSTAg 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.
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 REZOLSTAGA peab toimuma ettevaatlikult. Kui on näidustatud REZOLSTA samaaegne kasutamine sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, soovistatakse 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)	Sildenafilit ohutu ja efektiivse annuse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks koosmanustamisel REZOLSTAGA ei ole kindlaks määratud. Esineb suurenenud võimalus sildenafiliga seotud kõrvaltoimete (sealhulgas nägemishäirete, hüpoteensiooni, pikenenud erektsiooni ja sünnikoobi) tekkeks. Seetõttu on REZOLSTA ja sildenafili, kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks tadalafilit koosmanustamist REZOLSTAGA ei soovitata.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Deksiansoprasool Esomeprasool Lansoprasool Omeprasool Pantoprasool Rabeprasool	Teoreetiliste kaalutluste alusel ei ole toimemehhanismiga seotud koostoimeid oodata	REZOLSTAT võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annuseid kohandamata.

kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks REZOLSTA ravi ajal last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

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 on toime paaritumisele või viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

REZOLSTA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 uuringu GS-US-216-130 ja III faasi uuringu TMC114FD2HTX3001 REZOLSTA haru koondandmete alusel olid kõhulahtisus (23%), iiveldus (17%), lööve (13%) ja peavalu (10%). Tõsised kõrvaltoimed olid suhkurtõbi, (ravimi)ülitundlikkus, immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom, lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom ja oksendamine. Kõik need rasked kõrvaltoimed tekkisid ühel (0,1%) osalejal, välja arvatud lööve, mis tekkis 4 (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 püreksia.

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 tabelis 2. 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).

Tabel 2. Darunaviiri/kobitsistaadi kõrvaltoimed täiskasvanud patsientidel	
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Esinemissagedus	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
Aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Sage	anoreksia, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Aeg-ajalt	suhkurtõbi, düslipideemia, hüperglükeemia, 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
Aeg-ajalt	äge pankreatiit, kõhunäärme ensüümide aktiivsuse suurenemine
<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	sügelus
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom [#] , angioödeem, urtikaaria
Harv	eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega kulgev reaktsioon ravimile (DRESS-sündroom)*
Teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage	müalgia
Aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Harv	kristallnefropaatia* [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	väsimus, asteenia

<i>Uuringud</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. # Võttes arvesse ka DRV/COBI/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi kliinilise uuringu andmeid, esines Stevensi-Johnsoni sündroomi harva (1 patsiendil 2551-st), mis on kooskõlas DRV/rtv kliinilise uuringuprogrammiga (vt rasked nahareaktsioonid, lõik 4.4). § Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „3 reegli“ alusel.	

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). Koondandmed ühe rühmaga uuringust, milles manustati darunaviiri 800 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas ning muude retroviirusvastaste ravimitega, ning ühest uuringuharust, milles manustati REZOLSTAt 800/150 mg üks kord ööpäevas koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, näitasid, et 1,9% patsientidest katkestas ravi lööbe tõttu.

Metaboolsed näitajad

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

Lihaste ja luustiku 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 ilmnedagi mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaansete veritsuste sagenemisest retroviirusvastaseid proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliat põdevatel patsientidel (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. Cockcrofti-Gaulti meetodil arvatud hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust (eGFR_{CG}) võrreldes esialgsesega 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. Keskmise eGFR_{CG} muutus võrreldes esialgsega oli -9,6 ml/min 2. nädalal ja -9,6 ml/min 48. nädalal. III faasi uuringu TMC114FD2HTX3001 REZOLSTA harus oli eGFR_{CG} keskmine muutus võrreldes ravieelsega 48. nädalal -11,1 ml/min ja eGFR_{cystatin C} keskmine muutus võrreldes ravieelsega 48. nädalal oli +2,9 ml/min/1,73 m².

Lisateavet vaadake kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni ohutust hinnati kliinilises uuringus GS-US-216-0128 viroloogilise supressiooniga noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg (1. kohort; N = 7) ja lastel vanuses 6 kuni < 12 aastat, kehakaaluga vähemalt 25 kg (2. kohort; N = 8). Selle uuringu ohutusanalüüs piiratud arvul noorukitel ja vähemalt 6-aastastel lastel ei tuvastanud uusi ohutusalasid probleeme võrreldes teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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. 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 lõhestumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioossete viiruspartiklite moodustumise.

Kobitsistaat on toimetehhanismipõhine 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 EC₅₀ 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; EC₅₀ väärtused jäävad vahemikku < 0,1 kuni 4,3 nM.

Need EC₅₀ väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 µM kuni > 100 µM.

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

Resistentsus

Darunaviirresistentse 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 REZOLSTAgaga 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 REZOLSTAt või darunaviiri/ritonaviiri annuses 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis muu RVR-iga. Allolev tabel 3 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.

Tabel 3					
	GS-US-216-130^a		ARTEMIS^b	ODIN^b	
	Varem ravimata patsiendid, darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravitud patsiendid, darunaviir/kobitsistaat 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 esialgses 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 läbi viidud uuringu GS-US-216-130 48. nädala andmetel, RVR-i mittesaanud patsientidel läbi viidud uuringul TMC114FD2HTX3001 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 taustaraviseemiga, 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 4 näitab uuringu GS-US-216-130 48. nädala analüüsides pärinevaid efektiivsusandmeid:

Tabel 4			
	GS-US-216-130		
Tulemused 48. nädalal	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

Darunaviir/kobitsistaadi fikseeritud annusekombinatsiooni 800/150 mg üks kord ööpäevas efektiivsus RVR-i mittesaanud patsientidel

TMC114FD2HTX3001 on randomiseeritud aktiivse kontrolliga topeltpime III faasi uuring darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidi *versus* darunaviir/kobitsistaadi fikseeritud annusekombinatsiooni + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Darunaviir/kobitsistaadi fikseeritud annusekombinatsiooni raviharus said ravi 363 HIV-1 infektsiooniga, eelnevalt ravi mittesaanud täiskasvanud patsienti.

Uuringutingimustele vastasid HIV-1 infektsiooniga patsiendid, kelle plasmas oli HIV-1 RNA tase ≥ 1000 koopiat/ml. Alljärgnevas tabelis 5 on näidatud darunaviir/kobitsistaadi haru 48 nädala efektiivsuse andmed uuringus TMC114FD2HTX3001:

Tabel 5	
	TMC114FD2HTX3001 (darunaviir/kobitsistaadi haru)
Tulemused 48. nädalal	Eelnevalt ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat N = 363
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	321 (88,4%)
Viroloogiline ebaõnnestumine ^a	12 (3,3%)
48. nädala kohta puuduvad viroloogilised andmed ^a	30 (8,3%)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus võrreldes ravieelsega ^b	+173,8

^a Arvutused vastavalt Snapshot'i algoritmile.

^b Mittelõpetanu on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0

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 tausttraviskeemi, mis koosnes

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

Allolev tabel 6 näitab uuringu ARTEMIS 48. nädala ja 96. nädala analüüsides pärinevaid efektiivsusandmeid:

Tabel 6						
ARTEMIS						
	48. nädal^a			96. nädal^b		
Tulemused	darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldus- intervall)	darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldus- intervall)
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ^c	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Kõik patsiendid						
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 protokollikohase (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 7). Mõlemas ravirühmas kasutati optimeeritud tausttraviskeemi (OBR) ≥ 2 NRTI-d.

Tabel 7			
ODIN			
	48. nädal		
Tulemused	darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	darunaviir/ritonaviir 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 kladiga			
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% mittehalemuse piirväärtusega) kui darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas puhul nii ITT kui OP populatsioonis.

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

Lapsed

Darunaviiri ja kobitsistaadi farmakokineetikat, ohutust ja viirusevastast aktiivsust annustes ja ravimvormides, mis on heaks kiidetud monoterapia puhul, ning kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega hinnati ühes avatud uuringus (GS-US-216-0128) HIV-1 viroloogilise supressiooniga noorukitel (1. kohort, n = 7) ja lastel (2. kohort, n = 8) vanuses 6 kuni < 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 25 kg.

12 kuni < 18-aastastele noorukitest osalejatele manustati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaati (eraldi tablettidena) ning vähemalt 2 NRTI-d üks kord ööpäevas. 6 kuni < 12-aastastele lastele kehakaaluga vähemalt 25 kg manustati darunaviiri (sõltuvalt kehakaalust 600, 675 või 800 mg) ja 150 mg kobitsistaati (eraldi tablettidena) ning vähemalt 2 NRTI-d üks kord ööpäevas.

Allolevas tabelis 8 on esitatud viirusevastase aktiivsusega seotud peamised tulemusnäitajad neis kahes kohordis.

Tabel 8 RVR-i varem saanud, viroloogilise supressiooniga laste ja noorukite viroloogilised tulemused 48. nädalal		
GS-US-216-0128		
Tulemused 48. nädalal	1. kohort^b Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)	2. kohort^c Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 8)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetktõmmise meetodil	85,7% (6)	100% (8)
CD4+ protsendi mediaani muutus võrreldes ravieelsega ^a	-6,1%	0,75%
CD4+ rakkude arvu mediaani muutus võrreldes ravieelsega ^a	-342 rakku/mm ³	-20 rakku/mm ³

^a imputatsioonideta (tähteldatud andmed).

^b 1. kohort = noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg

^c 2. kohort = lapsed vanuses 6 kuni < 12 aastat, kehakaaluga vähemalt 25 kg

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada REZOLSTAGA läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 infektsiooni ravi korral.

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 bioekvivalentsus tehti kindlaks 800/150 mg puhul täis ja tühja kõhuga ning 675/150 mg puhul täis kõhuga tervetel isikutel.

Imendumine

Darunaviir

Eraldi manustatud darunaviiri 600 mg üksikannuse absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 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 omadused ei mõjuta REZOLSTA ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviir

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

Ainult darunaviiri intravenoossel 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 ligikaudu 2.

Biotransformatsioon

Darunaviir

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 kaudu. ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ¹⁴C-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 ligikaudu 15 tundi.

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

Kobitsistaat

Pärast ¹⁴C-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 erinevate koostisosade kohta olemasolevad farmakokineetilised andmed näitavad, et täiskasvanutel ja noorukitel ning lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg ei esinenud pärast DRV/COBI ühekordset manustamist eraldi toimeainetena HIV-1 infektsiooniga patsientidele kliiniliselt olulisi erinevusi darunaviiri ega kobitsistaadi ekspositsioonides (vt allpool tabel 9).

Tabel 9 Kokkuvõte darunaviiri (DRV) ja kobitsistaadi (COBI) farmakokineetilistest näitajatest pärast DRV/COBI ühekordset manustamist uuringutes GS-US-216-0130 (täiskasvanud) ja GS-US-216-0128 (lapsed)			
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128	
Uuring/populatsioon	HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud DRV 800 mg/ COBI 150 mg eraldi toimeainetena Keskmine (%CV)	1. kohort, osa A: HIV-1 infektsiooniga noorukid vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat, kehakaaluga ≥ 40 kg DRV 800 mg/ COBI 150 mg eraldi toimeainetena Keskmine (%CV)	2. kohort: lapsed vanuses ≥ 6 kuni < 12 aastat, kehakaaluga ≥ 25 kuni < 40 kg DRV 675 mg / COBI 150 mg eraldi toimeainetena Keskmine (%CV)
DRV			
N	60	7	8
AUC_{0...24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92 052 (18,7) ^c
C_{max} (ng/ml)	7663 (25,1)	7506 (21,7)	-
C_{0h} (ng/ml)	1311 (74,0) ^b	1087 (91,6)	1345 (42,3) ^c
COBI			
N	60	7	7
AUC_{0...24h} (ng.h/ml)^a	7596 (48,1) ^b	8741 (34,9)	16 103 (35,0) ^d
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1116 (20,0)	1510 (21,9)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d
%CV=variatsioonikordaja (<i>coefficient of variation</i>); N=uuritavate arv; AUC _{0...24h} = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 tunni kestel; C _{max} =maksimaalne kontsentratsioon plasmas; C _{0h} =annustamisele eelnev plasmakontsentratsioon; COBI=kobitsistaat; DRV=darunaviir; HIV-1=inimese immuunpuudulikkuse viirus tüüp 1. ^a Kogutud AUC _{0h} andmetena: AUC _{0...24h} hindamiseks kasutati 24 tunni kontsentratsiooni asemel annustamisele eelnevat kontsentratsiooni (0 tundi) ^b N=59 ^c Tuletatud populatsiooni farmakokineetika mudelist ^d N=5			

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 ≥ 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

REZOLSTAt ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud.

Darunaviir

¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbi viidud 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

REZOLSTAT 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 (Childi-Pugh' klass A; n = 8) ja mõõduka (Childi-Pugh' klass B, n = 8) maksakahjustusega osalejatel ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsioonid olid sarnased tervete osalejate vastavate näitajatega. Sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt ligikaudu 55% (Childi-Pugh' klass A) ja 100% (Childi-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 (Childi-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 (Childi-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 üks kord ööpäevas manustatava 800 mg darunaviiri/150 mg kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril REZOLSTAT, 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 tabel 10).

Tabel 10 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 ilmnesisid darunaviirravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnääre. Tähtsamat erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud vähenemist koos aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemisega.

Muutusi täheldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmnis darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähene 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 läbi viidud uuringus vähenesisid 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 annusetasemete 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 kerget hilinemist 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 REZOLSTAt 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 põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme kasvajakasvud arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud

tähtsusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induksiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suurimate testitud annuste korral oli ritonaviiriga koos manustatud darunaviiri süsteemne ekspositsioon (AUC alusel) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4...0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7...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* mikrotuumade 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 lülisamba 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

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletid

Tableti tuum

Hüpromelloos
Koloidne ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Makrogool/polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletid

Tableti tuum

Koloidne ränidioksiid

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Makrogool/polüetüleenglükool
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

6 nädalat pärast pudeli esmakordset avamist.

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

8 nädalat pärast pudeli esmakordset avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Pakendis on üks pudel.

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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)

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31. juuli 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://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

REZOLSTA 800 mg/150 mg:

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

Borgo San Michele

04100 Latina

Italia

REZOLSTA 675 mg/150 mg:

Janssen Pharmaceutica, NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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. TOIMEAINE(TE) 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(D)

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
Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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)**

rezolsta 800 mg / 150 mg

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. TOIMEAINE(TE) 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(D)

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REZOLSTA 675 mg / 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum/cobicistatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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
Mitte kasutada pärast 8 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/967/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rezolsta 675 mg / 150 mg

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 675 mg / 150 mg tabletid
darunavirum/cobicistatum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 675 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/967/002

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 INFfOLEHT

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 REZOLSTAt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REZOLSTAt 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 ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Selle toimel väheneb HIV hulk teie organismis väga madala tasemeni. Seda antakse koos kobitsistaadiga, mis suurendab darunaviiri kogust veres.

REZOLSTAGA 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 800 mg/150 mg (darunaviir/kobitsistaat) tablette kasutatakse raviks täiskasvanutel ja lastel, kes kaaluvad vähemalt 40 kg ja on nakatunud HIV-ga (vt selle infolehe lõik „Kuidas REZOLSTAt võtta“).

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

2. Mida on vaja teada enne REZOLSTA võtmist

REZOLSTAt ei tohi võtta

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

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

REZOLSTAt ei tohi võtta 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>	krambihoogude 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 ürt (Hypericum perforatum)</i>	depressiooni puhul kasutatav taimne preparaat
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesteroollisalduse 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 lõik „Muud ravimid ja REZOLSTA“.
<i>Avanafiil</i>	ereksioonihäire raviks
<i>Tikagreloor</i>	aitab vältida vereliistakute kokkukleepumist (vedeldab verd) südameinfarkti põdenud patsientide ravis
<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.

REZOLSTAt võtvatel inimestel võivad ikkagi tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on pidada regulaarselt ühendust oma arstiga.

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

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

REZOLSTAt 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- või C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne kui ta otsustab, kas te tohite REZOLSTAt võtta.
- Öelge oma arstile, kui teil on esinenud **probleeme neerudega**. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid saab ravida REZOLSTAg.
- Öelge oma arstile, kui teil on **suhkurtõbi**. REZOLSTA võib tõsta veresuhkru taset.

- Õelge oma arstile kohe, kui märkate endal mingeid **infektsiooninähtusid** (näiteks suurenenud lümfisõlmed ja palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud 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 veritsusohu.
- 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 korral või kui te kasutate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks. Osteonekroosi nähud on liigese 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 800 mg/150 mg (darunaviir/kobitsistaat) ei ole mõeldud kasutamiseks lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kilogrammi.

6-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 25 kg kuni vähem kui 40 kg, on REZOLSTA saadaval ka 675 mg/150 mg poolitusjoonega tablettidena (vt eraldi REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tablettide pakendi infolehte).

Muud ravimid ja REZOLSTA

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

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** REZOLSTAgagi. Need on loetletud eespool pealkirja all „**REZOLSTAt ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega**“.

REZOLSTAt 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 infektsiooni raviks),
- *rifapentiin*, *rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks).

REZOLSTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. 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, dabigrataanetekсилаат, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna nende ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda;
- *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;
- *etüünlöstradiool/drospirenoon*. REZOLSTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel;
- *atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroollisalduse vähendamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav raviskeem on antud olukorras parim;
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, sirolimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *kortikosteroidid, sealhulgas betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ja muude põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teiste sarnaste 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* (malaaria ravis kasutatav kombineeritud ravim);
- *dasatiniib, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravimid);
- *perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatrilised ravimid);
- *klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam* (ravimid unehäirete või ärevuse raviks);
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäire korral või pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame- ja kopsuhäire raviks);
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks);
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna teiste ravimitega kombineerimisel võivad muutuda ka REZOLSTA või kombineeritava ravimi ravitoime või kõrvaltoimed. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- *dabigatraanetekсилаат, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentaniil* (süstitav, tugeva ja lühiajalise toimega valuvaigisti, 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 „**REZOLSTAt ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega**“;
- *bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *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 või kavatsete rasestuda, teavitage sellest viivitamatult oma arsti. REZOLSTAt ei tohi võtta raseduse ajal.

REZOLSTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage niipea kui võimalik nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

REZOLSTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas REZOLSTAt 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 võtma REZOLSTAt iga päev ja alati koos toiduga. REZOLSTA ei toimi korralikult ilma toiduga. Peate sööma eine või suupiste 30 minutit enne REZOLSTA võtmist. Toidu omadused ei ole olulised.

- Neelake tablett alla tervelt koos joogiga, näiteks vee või piimaga. Kui teil on raskusi REZOLSTA allaneelamisega, rääkige sellest oma arstile. Tableti võib poolitada tabletilõikuriga. Pärast tableti poolitamist tuleb kogu annus (mõlemad pooled) koos joogiga, nt vee või piimaga kohe sisse võtta.
- Võtke oma teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse kombinatsioonis REZOLSTAGA 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 REZOLSTAt rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate REZOLSTAt võtta

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

Kui te oksendate pärast REZOLSTA võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, peate võtma REZOLSTA teise annuse koos toiduga niipea kui võimalik. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, siis teil ei ole vaja võtta teist REZOLSTA annust, enne kui on taas aeg võtta järgmine plaanipärane annus.

Pöörduge oma arsti poole, **kui te ei ole kindel**, mida teha, kui annus jäi võtmata või olete oksendanud.

Ärge lõpetage REZOLSTA võtmist ilma esmalt 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 meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse 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 rasked. 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, söögiisu kaotus, või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool roiete all.

REZOLSTA sage kõrvaltoime on nahalööve (sagedasem, kui seda kasutatakse koos raltegraviriiga), 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 oma sümptomitega toime tulla või kas ravi REZOLSTaga tuleb lõpetada.

Teiste raskete kõrvaltoimete hulka, mis tekkisid kuni 1 patsiendil 10-st, kuulus diabeet. Kõhunäärme põletikust (pankreatiit) on teatatud 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 sügelus;
- vähenenud söögiisu;
- ebanormaalsed unenäod;
- oksendamine, kõhu valu või paisumine, seedehäired, kõhupuhitus;
- lihaste valu;
- väsimus;
- kõrvalekalded vereanalüüsides, nt mõnede analüüsides, mis näitavad teie maksa või neerude tööd, tulemustes. Teie arst selgitab neid teile;
- nõrkus.

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;

- kõrvalekalded vereanalüüside, nt mõnede analüüside, mis näitavad teie kõhunäärme tööd, tulemustes, kõrge veresuhkur, lipiidide (rasvade) normist erinev tase. Teie arst selgitab neid teile;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgeslööve (urtikaaria), naha ja teiste kudede raske turse (kõige tihedamini huulte või silmade piirkonnas);
- raske lööve koos villide ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses.

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 (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

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

- lööve koos villide ja naha irdumisega suuremal osal keha;
- 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 REZOLSTAg. Need on:

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REZOLSTAt 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 hävitada 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 (E171), polüetüleenglükooli (makrogool), talki, punast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

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, B-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
janssenhu@its.jnj.com

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

REZOLSTA 675 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir/kobitsistaat (*darunavirum/cobicistatum*)

Enne ravimi kasutamist (või lapsele andmist) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil või teie lapsel on lisaküsimusi, pidage nõu enda või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu enda või oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles infolehes olev teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid selles infolehes kasutatakse enamasti lihtsalt pöördumist „teie“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REZOLSTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REZOLSTA võtmist
3. Kuidas REZOLSTAt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REZOLSTAt 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 ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Selle toimel väheneb HIV hulk teie organismis väga madala tasemeni. Seda antakse koos kobitsistaadiga, mis suurendab darunaviiri kogust veres.

REZOLSTAGA 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 675 mg/150 mg (darunaviir/kobitsistaat) tablette kasutatakse raviks 6-aastastel ja vanematel lastel, kes kaaluvad vähemalt 25 kilogrammi kuni vähem kui 40 kilogrammi ja on nakatunud HIV-ga (vt „Kuidas REZOLSTAt võtta“ selles infolehes).

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

2. Mida on vaja teada enne REZOLSTA võtmist

REZOLSTAt ei tohi võtta

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

Rääkige oma arstile **kõigist** ravimitest, mida te võtate, sealhulgas ravimid, mida võetakse suu kaudu, hingatakse sisse, süstitakse või kantakse nahale.

REZOLSTAt ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimiteist, 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>	krambihoogude 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 ürt (Hypericum perforatum)</i>	depressiooni puhul kasutatav taimne preparaat
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesteroollisalduse 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 lõik „Muud ravimid ja REZOLSTA“.
<i>Avanafiil</i>	erektsioonihäire raviks
<i>Tikagreloor</i>	aitab vältida vereliistakute kokkukleepumist (vedeldab verd) südameinfarkti põdenud patsientide ravis
<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.

REZOLSTAt võtvatel inimestel võivad ikkagi tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on pidada regulaarselt ühendust oma arstiga.

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

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

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- või C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne kui ta otsustab, kas te tohite REZOLSTAt võtta.
- Öelge oma arstile, kui teil on esinenud **probleeme neerudega**. Teie arst kaalub hoolikalt, kas teid saab ravida REZOLSTAgaga.
- Öelge oma arstile, kui teil on **suhkurtõbi**. REZOLSTA võib tõsta veresuhkru taset.

- Õelge 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 veritsusohu.
- 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 korral või kui te kasutate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks. 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

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel, kes on nooremad kui 6-aastased või kaaluvad vähem kui 25 kilogrammi.

Noorukitele, kes kaaluvad vähemalt 40 kg, on REZOLSTA saadaval ka 800 mg/150 mg tablettidena (vt eraldi REZOLSTA 800 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tablettide pakendi infolehte).

Muud ravimid ja REZOLSTA

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

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** REZOLSTaga. Need on loetletud eespool pealkirja all „**REZOLSTAt ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega**“.

REZOLSTAt 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 infektsiooni raviks),
- *rifapentiin*, *rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide raviks).

REZOLSTA võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. 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*, *dabigrataaneteksilaat*, *edoksabaan*, *rivaroksabaan*, *varfariin*, *klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna nende ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda;

- *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;
- *etünnüülöstradiool/drospirenoon*. REZOLSTA võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel;
- *atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolisisalduse vähendamiseks). Suurenenud 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.
- *kortikosteroidid, sealhulgas betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ja muude põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teiste sarnaste 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* (malaaria ravis kasutatav kombineeritud ravim);
- *dasatiniib, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravimid);
- *perfenasiin, risperidoon, tiordasiin* (psühhiaatrilised ravimid);
- *klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam* (ravimid unehäirete või ärevuse raviks);
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (erektsioonihäire korral või pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame- ja kopsuhäire raviks);
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks);
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna teiste ravimitega kombineerimisel võivad muutuda ka REZOLSTA või kombineeritava ravimi ravitoime või kõrvaltoimed. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- *dabigatraaneteksilat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks),
- *alfentaniil* (süstitav, tugeva ja lühiajalise toimega valuvaigisti, 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, vardenafil* (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 „**REZOLSTAt ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega**“;
- *bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *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 või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. REZOLSTAt ei tohi võtta raseduse ajal.

REZOLSTA võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage niipea kui võimalik nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

REZOLSTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas REZOLSTAt 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 võtma REZOLSTAt iga päev ja alati koos toiduga. REZOLSTA ei toimi korralikult ilma toiduga. Peate sööma eine või suupiste 30 minutit enne REZOLSTA võtmist. Toidu omadused ei ole olulised.

- Neelake tablett alla tervelt koos joogiga, näiteks vee või piimaga. Kui teil on raskusi REZOLSTA allaneelamisega, rääkige sellest oma arstile. Poolitusjoonega tableti võib poolitada käsitsi 2 tükiks. Tabletil on poolitusjoon ainult selleks, et hõlbustada teil selle poolitamist. Pärast tableti poolitamist tuleb kogu annus (mõlemad tükid) kohe alla neelata, et tagada kogu annuse saamine.
- Võtke oma teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse kombinatsioonis REZOLSTAGA vastavalt arsti soovistele.

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 REZOLSTAt rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate REZOLSTAt võtta

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

Kui te oksendate pärast REZOLSTA võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, peate võtma REZOLSTA teise annuse koos toiduga niipea kui võimalik. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, siis teil ei ole vaja võtta teist REZOLSTA annust, enne kui on taas aeg võtta järgmine plaanipärane annus.

Pöörduge oma arsti poole, **kui te ei ole kindel**, mida teha, kui annus jäi võtmata või olete oksendanud.

Ärge lõpetage REZOLSTA võtmist ilma esmalt 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 meditsiiniõega.

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 lipiididesisalduse 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 rasked. 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, söögiisu kaotus, või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool roiete all.

REZOLSTA sage kõrvaltoime on nahalööve (sagedasem, kui seda 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 soovitab, kuidas oma sümptomitega toime tulla või kas ravi REZOLSTaga tuleb lõpetada.

Teiste raskete kõrvaltoimete hulka, mis tekkisid kuni 1 patsiendil 10-st, kuulus diabeet. Kõhunäärme põletikust (pankreatiit) on teatatud 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 sügelus;
- vähenenud söögiisu;
- ebanormaalsed unenäod;
- oksendamine, kõhu valu või paisumine, seedehäired, kõhupuhitus;
- lihaste valu;
- väsimus;
- kõrvalekalded vereanalüüsides, nt mõnede analüüsides, mis näitavad teie maksa või neerude tööd, tulemustes. Teie arst selgitab neid teile;
- nõrkus.

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;
- kõrvalekalded vereanalüüside, nt mõnede analüüside, mis näitavad teie kõhunäärme tööd, tulemustes, kõrge veresuhkur, lipiidide (rasvade) normist erinev tase. Teie arst selgitab neid teile;
- allergilised reaktsioonid, nagu nõgeslööve (urtikaaria), naha ja teiste kudede raske turse (kõige tihedamini huulte või silmade piirkonnas);
- raske lööve koos villide ja naha irdumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses.

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 (teatud tüüpi vere valgelibled) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

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

- lööve koos villide ja naha irdumisega suuremal osal kehal;
- 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 REZOLSTAg.

Need on:

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REZOLSTAt 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 8 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

REZOLSTA ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada 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 675 mg darunaviiri (etanolaadina) ja 150 mg kobitsistaati.
- Teised koostisosad on kolloidne ränidioksiid, (mikrokristalliline) tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab kollast

raudoksiidi (E172), musta raudoksiidi (E172), polüetüleenglükooli (makrogool), (osaliselt hüdrolüüsitud) polüvinüülalkoholi, talki ja titaandioksiidi (E171).

Kuidas REZOLSTA välja näeb ja pakendi sisu

Roheline kuni tumeroheline ovaalse kujuga ja poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on märgitud 675 ja teisele küljele TG.
30 tabletti plastpudelis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa 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
janssenhu@its.jnj.com

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
JNJ-SI-safety@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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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