

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 675 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pinkki, soikea tabletti, jonka mitat ovat 23 mm x 11,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”800” ja vastakkaiselle puolelle ”TG”.

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihreä tai tummanvihreä, soikea, jakourteellinen tabletti, jonka mitat ovat 21 mm x 10 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”675” ja vastakkaiselle puolelle ”TG”.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

REZOLSTA on tarkoitettu aikuisille ja pediatrialle (vähintään 6-vuotiaille, vähintään 25 kg:n painoisille) potilaille käytettäväksi yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1-infektion) hoitoon.

Genotyyppitestauksen pitää ohjata REZOLSTA-valmisteen käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-infektion hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

Annostus

Aikuiset ja vähintään 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Suositusannos on yksi 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia sisältävä tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet potilaat

Jos potilas on aiemmin saanut antiretroviruslääkitystä eikä hänellä ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)* ja potilaan plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on ≥ 100 solua $\times 10^6/l$, potilas voi ottaa yhden 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia sisältävän tabletin kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 4.1).

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

Vähintään 6-vuotiaat, vähintään 25 kg:n – alle 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat

Pediatriset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Suositusannos on yksi 675 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia sisältävä tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet pediatriset potilaat

Jos potilas on aiemmin saanut antiretroviruslääkitystä eikä hänellä ole DRV-RAMeja* ja potilaan plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on ≥ 100 solua $\times 10^6/l$, potilas voi ottaa yhden 675 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia sisältävän tabletin kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 4.1).

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

REZOLSTA ei sovi muille antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille potilaille eikä potilaille, joiden HIV-1-genotyyppitestausta ei ole saatavissa, joten tällöin pitää käyttää muuta antiretrovirushoitoa. Ks. annostustiedot näiden muiden antiretroviruslääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Ohjeet, jos annos unohtuu

Jos REZOLSTA-annos myöhästyy alle 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annos myöhästyy yli 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, unohtunut annos tulee jättää väliin ja potilaan tulee jatkaa tavanomaisen annostusaikataulun noudattamista.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, uusi REZOLSTA-annos on otettava mahdollisimman pian ruokailun yhteydessä. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, potilaan ei tarvitse ottaa uutta annosta ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

Erityiset potilasryhmät

Läikkäät potilaat

Tästä potilasryhmästä on vain rajallisesti tietoa ja siksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä REZOLSTA-valmistetta yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

REZOLSTA-valmisteen käytöstä maksan vajaatoiminta sairastaville potilaille ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat maksan kautta. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä sekä kobisistaatilla tehdyt erilliset tutkimukset viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta, mutta näiden potilasryhmien REZOLSTA-hoidossa on oltava varovainen.

Darunaviirin tai kobisistaatin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja. Vaikea maksan vajaatoiminta voi lisätä darunaviiri- ja/tai kobisistaattialtistusta ja heikentää lääkkeen turvallisuusprofiilia. Siksi REZOLSTA-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua glomerulussuodosnopeutta estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. REZOLSTA-hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka glomerulussuodosnopeus on alle 70 ml/min, jos jokin muu samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste (esim. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili (fumaraatti-, fosfaatti- tai sukkinatissuolamuoto) tai adefoviiridipivoksiili) vaatii annoksen muuttamista glomerulussuodosnopeuden mukaan (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Koska kobisistaatti ja darunaviiri eliminoituvat hyvin vähäisessä määrin munuaisten kautta, erityiset varotoimet tai REZOLSTA -annoksen muuttaminen eivät ole munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaita hoidettaessa tarpeen. Darunaviiria, kobisistaattia tai näiden yhdistelmää ei ole tutkittu dialyysihoitoa saavilla potilailla, joten tälle potilasryhmälle ei voida antaa suosituksia (ks. kohta 5.2).

Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Pediatriset potilaat

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa 3 – < 6 vuoden ikäisten tai < 25 kg:n painoisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole vielä saatavilla. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei pidä käyttää alle 3 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi, jotka liittyvät havaittuun toksisuuteen ja kuolleisuuteen annettaessa nuorille rotille darunaviiria enintään 23–26 päivän ikään asti (ks. kohta 5.3).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Siksi tätä yhdistelmähoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi REZOLSTA-valmisteen käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Vaihtoehtona voidaan harkita darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti on nieltävä kokonaisena, jotta potilas saa varmasti koko annoksen sekä darunaviiria että kobisistaattia.

Potilaita on neuvottava ottamaan REZOLSTA 30 minuutin kuluessa aterioinnin päättymisestä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Aikuiset ja vähintään 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat

Jos potilas ei kykene nielemään kokonaista 800 mg:n/150 mg:n tablettia, tabletti voidaan jakaa kahteen osaan tabletinpuolittajalla. Kumpikin osa pitää ottaa heti tabletin puolittamisen jälkeen sen varmistamiseksi, että koko annos otetaan.

Vähintään 6-vuotiaat, vähintään 25 kg:n – alle 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat

Jos potilas ei kykene nielemään kokonaista 675 mg:n/150 mg:n tablettia, jakourteellinen tabletti voidaan jakaa käsin kahteen osaan. Kumpikin osa pitää ottaa heti tabletin puolittamisen jälkeen sen varmistamiseksi, että koko annos otetaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A:n inducoreilla, kuten alla luetelluilla lääkevalmisteilla, koska terapeuttinen vaikutus saattaa hävitä (ks. kohta 4.5):

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifampisiini
- lopinaviiri/ritonaviiri
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Samanaikainen hoito muun muassa alla luetelluilla lääkevalmisteilla mahdollisten vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5):

- alfutsosiini
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, ivabradiini, kinidiini, ranolatsiini
- astemitsoli, terfenadiini
- kolkisiini, kun sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.5)
- rifampisiini
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
- sisapridi
- dapoksetiini
- domperidoni
- naloksegori
- lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini, sertindoli (ks. kohta 4.5)
- elbasviiri/gratsopreviiri
- triatsolaami, midatsolaami suun kautta (varovaisuutta noudatettava käytettäessä parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia, ks. kohta 4.5)
- sildenafili, kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon, avanafiili
- simvastatiini, lovastatiini ja lomitapidi (ks. kohta 4.5)
- tikagrelori.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virologinen vaste suositellaan arvioimaan säännöllisesti. Resistenssi on testattava, jos virologisen vasteen puuttumisesta tai häviämisestä on viitteitä.

Darunaviiri sitoutuu ensisijaisesti happamaan α_1 -glykoproteiiniin. Tähän proteiiniin sitoutuminen riippuu lääkeaineen pitoisuudesta, mikä viittaa sitoutumisen saturoitumiseen. Tästä syystä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että darunaviiri syrjäyttäisi proteiineista happamaan α_1 -glykoproteiiniin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet potilaat

REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneiden potilaiden hoitoon, jos potilaalla on yksi tai useampi darunaviiriresistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai jos HIV-1 RNA -määrä $\geq 100\,000$ kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua $\times 10^6/l$ (ks. kohta 4.2).

Tässä potilasjoukossa ei ole tutkittu optimoidun peruslääkityksen (optimised background regimen, OBR) kanssa muita yhdistelmähoitoja vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvan hoidon lisäksi. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alatyppi kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Raskaus

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) käytössä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on osoitettu, että altistus darunaviirille on pieni, sillä C_{min} -arvon on todettu pienentyneen noin 90 % (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä välttämättä tehosta hoitoa riittävästi. Darunaviirialtistuksen huomattava pieneneminen saattaa johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja lisätä riskiä, että HIV-infektio siirtyy äidistä lapseen. Siksi tätä

yhdistelmähoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi käyttäessään REZOLSTA-valmistetta, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.6). Vaihtoehtona voidaan harkita darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää.

Läkkäät potilaat

Koska vähintään 65-vuotiaiden potilaiden REZOLSTA-hoidosta on vain vähän tietoa, hoidossa pitää olla varovainen sillä maksan heikentynyt toiminta, muut samanaikaiset sairaudet ja lääkkeet ovat näillä potilailla yleisempiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikeat ihoreaktiot

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän klinisen kehitysvaiheen (n = 3063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin (< 0,1 %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysia ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, hoito REZOLSTA-valmisteella on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

Ihottumaa ilmaantui yleisemmin aiempaa hoitoa saaneille darunaviirin ja ritonaviirin sekä raltegraviirin yhdistelmää sisältävää hoitoa saaville potilaille verrattuna potilaisiin, jotka saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviiria ja ritonaviiria (ks. kohta 4.8).

Sulfonamidiallergia

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. REZOLSTA-valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään olevan sulfonamideille allerginen.

Maksatoksisuus

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käytön yhteydessä on raportoitu lääkehoitoon liittyvää hepatiittia (esim. akuutti hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti). Valmisteen klinisen kehitysvaiheen (n = 3063) aikana hepatiittia raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Poikkeavuudet maksan toiminnassa, kuten vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava maksan haittavaikutus, ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen, aktiivisessa vaiheessa oleva hepatiitti B tai C. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, ks. näiden lääkkeiden asianmukaiset tuotetiedot.

Potilaalle on tehtävä asianmukaiset laboratoriokokeet ennen hoidon aloittamista REZOLSTA-valmisteella, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos ilmaantuu viitteitä uudesta maksan toimintahäiriöstä tai maksan toimintahäiriön pahenemisesta (kuten kliinisesti merkityksellistä maksaentsyymipitoisuuden suurenemista ja/tai oireita, esim. väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, ikterusta, virtsan muuttumista tummaksi, maksan arkuutta, maksan suurentumaa), hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on heti harkittava.

Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

Maksan vajaatoiminta

Darunaviirin ja/tai kobisistaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä REZOLSTA-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi REZOLSTA-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua glomerulussuodosnopeutta estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Tällainen vaikutus seerumin kreatiniiniin johtaa arvioidun glomerulussuodosnopeuden pienenemiseen, joten se pitää ottaa huomioon, kun REZOLSTA-valmistetta annetaan potilaille, joilla glomerulussuodosnopeus ohjaa kliinistä hoitoa, mukaan lukien samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annosmuutoksia. Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

REZOLSTA-hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka glomerulussuodosnopeus on alle 70 ml/min, jos samanaikaisesti käytettävä yksi tai useampi muu lääkeaine (esim. emtrisiabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoprosiili (fumaraatti-, fosfaatti- tai sukkinaattisuolamuoto) tai adefoviiridipivoksiili) vaatii annoksen muuttamista glomerulussuodosnopeuden mukaan (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Erityiset varotoimet tai annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sekä darunaviiri että kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu elimistöstä merkitsevässä määrin hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tämänhetkiset tiedot eivät riitä sen määrittämiseen, suurentaako tenofoviiridisoprosiilin ja kobisistaatin samanaikainen anto munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä verrattuna hoito-ohjelmiin, joissa tenofoviiridisoprosiilia käytetään ilman kobisistaattia.

Hemofiliapotilaat

HIV-proteaasin estäjähoitoa saaneilla tyyppin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja ihohematomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista HIV-proteaasin estäjähoitoa voitiin jatkaa tai keskeytetty hoito voitiin aloittaa uudelleen. Syy-yhteydestä on viitteitä, vaikka vaikutusmekanismia ei olekaan selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa verenvuotojen lisääntymisen mahdollisuudesta.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin muita mahdollisia syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latenteja opportunistipatogeeneja kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (tunnettiin aiemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet pitää arvioida ja tarvittaessa hoitaa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös *herpes simplex*- ja *herpes zoster* -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

Elpyvän immunitetin yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentyä useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kolkisiinia ja voimakkaita CYP3A:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5).

REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää yhdistelmänä muiden sellaisten antiretroviruslääkkeiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tehostettava toisella lääkevalmisteella, sillä annossuosituksia tällaisille yhdistelmille ei ole varmistettu. REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää samaan aikaan ritonaviiria sisältävien lääkevalmisteiden eikä ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien hoito-ohjelmien kanssa.

Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusioija. Jos farmakokinetiikan tehostajaksi vaihdetaan ritonaviirin sijaan kobisistaatti, REZOLSTA-hoidon ensimmäisten kahden viikon aikana on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on titrattu tai säädetty käytettäessä farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria.

Apuaineet

REZOLSTA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska REZOLSTA sisältää darunaviiria ja kobisistaattia, sen käytön aikana voi esiintyä samoja yhteisvaikutuksia, joita on todettu darunaviirin (yhdistelmänä kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin kanssa) tai kobisistaatin käytön yhteydessä. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän ja kobisistaatin yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Lääkevalmisteet, joihin darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa vaikuttaa

Darunaviiri on CYP3A:n estäjä, CYP2D6:n heikko estäjä ja P-gp:n estäjä. Kobisistaatin mekanismi perustuu CYP3A:n estoon ja heikkoon CYP2D6:n estoon. Kobisistaatti estää P-glykoproteiinin (P-gp:n), BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n kuljettajia. Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- tai CYP2C19-estäjänä. Kobisistaatin ei uskota toimivan CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19-, UGT1A1- ja P-gp- (MDR1) -induktorina.

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän ja CYP3A:n välityksellä pääasiassa metaboloituvien tai P-gp:n, BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n kuljettamien lääkevalmisteiden

samanaikainen antaminen saattaa aiheuttaa tällaisten lääkkeiden systeemisen altistuksen lisääntymisen, mikä saattaa voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 tai taulukko jäljempänä).

REZOLSTA-valmistetta ei saa antaa yhdistelmänä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on hyvin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden lisääntyneeseen systeemiseen altistukseen liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia (kapea terapeuttinen indeksi).

REZOLSTA-valmisteen samanaikaisesta käytöstä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on CYP3A-isoentsyymien muodostama aktiivinen metaboliitti / muodostamia aktiivisia metaboliitteja, saattaa aiheutua tällais(t)en aktiivis(t)en metaboliit(t)i(e)n pienentynyt pitoisuus plasmassa ja siten mahdollisesti niiden terapeuttisen vaikutuksen häviäminen. Nämä yhteisvaikutukset kuvataan yhteisvaikutustaulukossa jäljempänä).

Darunaviiri-/kobisistaattialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat CYP3A:n välityksellä. CYP3A:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (esim. efavirensi, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, rifampisiini, rifapentiini, rifabutiini, mäkikuisma) voidaan olettaa suurentavan darunaviirin ja kobisistaatin puhdistumaa, jolloin darunaviirin ja kobisistaatin pitoisuudet plasmassa pienenevät (ks. kohta 4.3 ja yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

REZOLSTA-valmisteen käyttö samanaikaisesti muiden CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (esim. atsoliryhmään kuuluvat sienilääkkeet, kuten klotrimatsoli) kanssa saattaa vähentää darunaviirin ja kobisistaatin puhdistumaa ja näin suurentaa darunaviirin ja kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. Tällaiset yhteisvaikutukset kuvataan seuraavassa yhteisvaikutustaulukossa.

REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää samaan aikaan ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien valmisteiden tai hoito-ohjelmien kanssa. REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää yhdistelmänä REZOLSTA-valmisteen vaikuttavia aineita (darunaviiria tai kobisistaattia) sisältävien erillisten valmisteiden kanssa. REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää yhdistelmänä sellaisten muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tehostettava toisella lääkevalmisteella, sillä annossuosituksia tällaisille yhdistelmille ei ole varmistettu.

Yhteisvaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetaan REZOLSTA-valmisteen ja antiretroviruslääkevalmisteiden sekä muiden kuin antiretroviruslääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset. Ne perustuvat darunaviiria ja ritonaviiria yhdistelmänä, darunaviiria ja kobisistaattia yhdistelmänä sekä yhdessä kobisistaatin kanssa käytettäessä todettuihin yhteisvaikutuksiin.

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili on erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla, joten darunaviirin ja muiden lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä saattaa siksi olla erilaisia suosituksia. Seuraavassa taulukossa on mainittu, jos REZOLSTA-valmistetta koskevat suositukset poikkeavat pienannoksella ritonaviirilla tehostetun darunaviirin suosituksista. Ks. lisätietoja PREZISTAn valmisteyhteenvedosta.

Jäljempänä taulukossa 1 oleva lista lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole kattava, ja siksi jokaisen REZOLSTA-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavan lääkkeen valmistetiedoista pitää tarkistaa sen metaboliareitti, yhteisvaikutusreitit, mahdolliset riskit ja erityiset toimenpiteet samanaikaiseen käyttöön liittyen.

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset ja annossuositukset muiden lääkevalmisteiden kanssa		
Esimerkkejä lääkevalmisteista terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Integraasiensyömin estäjät</i>		
Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ei sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella oletettavasti vaikuta REZOLSTA-valmisteen farmakokinetiikkaan.	REZOLSTA-valmistetta ja dolutegraviiria voidaan käyttää ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. REZOLSTA-valmistetta ja raltegraviiria voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<i>HIV-nukleosidi/-nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaensyömin estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta ja didanosiinia voidaan käyttää ilman annosmuutoksia. Jos didanosiinia ja REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti, didanosiini annetaan tyhjään mahaan tuntia ennen REZOLSTA-valmistetta tai 2 tuntia sen jälkeen (REZOLSTA otetaan ruokailun yhteydessä).
Tenofoviiridisoproksiili* *tutkimus tehtiin tenofoviiridisoproksiili-fumaraatilla	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan tenofoviirin pitoisuuksia plasmassa. (P-glykoproteiinin estyminen)	REZOLSTA-valmistetta ja tenofoviiridisoproksiilia voidaan käyttää ilman annosmuutoksia. Munuaistoiminnan seuranta saattaa olla tarpeen, jos REZOLSTA-valmistetta käytetään yhdistelmänä tenofoviiri-disoproksiilin kanssa, etenkin jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.
Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑	Emtrisitabiinin/tenofoviiri-alafenamidin suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa, kun niitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Muut NRTI-lääkkeet (emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini ja tsidovudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia REZOLSTA-valmisteen kanssa.	REZOLSTA voidaan käyttää näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annosmuutoksia.

<i>Ei-HIV-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirensi	Efavirensin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen ja efavirensin samanaikaista käyttöä ei suositella. Tämä suositus poikkeaa ritonaviirilla tehostettua darunaviiria koskevasta suosituksesta. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.
Etraviriini	Etraviriinin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen ja etraviriinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Tämä suositus poikkeaa ritonaviirilla tehostettua darunaviiria koskevasta suosituksesta. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.
Nevirapiini	Nevirapiinin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa (CYP3A:n induktio). REZOLSTA-valmisteen oletetaan suurentavan nevirapiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	REZOLSTA-valmisteen ja nevirapiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Tämä suositus poikkeaa ritonaviirilla tehostettua darunaviiria koskevasta suosituksesta. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.
Rilpiviriini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	REZOLSTA-valmistetta ja rilpiviriinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia, sillä rilpiviriinipitoisuuksien oletettavaa suurenemista ei katsota kliinisesti oleelliseksi.
CCR5:N ESTÄJÄT		
Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan maravirokin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Maravirokin suositeltu annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa. Ks. lisätietoja maravirokin valmisteyhteenvedosta.
α1-ADRENORESEPTORIANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Alfutsosiinin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANESTESIA-AINEET		
Alfentaniili	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan alfentaniilin pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaisessa käytössä REZOLSTA-valmisteen kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.

ANTASIDIT		
Alumiini-/magnesiumhydroksidi Kalsiumkarbonaatti	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta ja antasideja voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systemisesti käytettynä) Meksiletiini Propafenoni Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Ivabradiini Kinidiini Ranolatsiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuus on aiheellista, ja terapeuttisten pitoisuuksien seuraamista suositellaan, jos tiedot niistä on saatavissa, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa. REZOLSTA-valmisteen ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan digoksiinin pitoisuuksia plasmassa. (P-glykoproteiinin estyminen)	REZOLSTA-hoitoa saaville potilaille suositellaan aluksi mahdollisimman pientä digoksiiniannosta. Digoksiiniannos pitää titrata huolellisesti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini	Klaritromysiinin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen) Klaritromysiinipitoisuudet saattavat suurentua, jos sitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa. (CYP3A:n estyminen)	Klaritromysiinin ja REZOLSTA-valmisteen yhdistelmäkäytössä on oltava varovainen. Ks. munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annossuositukset klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET		
Apiksabaani Rivaroksabaani	REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella suurentaa antikoagulanttipitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estyminen)	REZOLSTA-valmisteen käyttöä yhdessä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvan ja P-gp:n kuljettaman suoran antikoagulantin kanssa ei suositella, sillä se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

Dabigatraanieteksiläti Edoksabaani	dabigatraanieteksiläti (150 mg): <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800/150 mg) kerta- annos:</u> dabigatraani AUC ↑ 164 % dabigatraani C _{max} ↑ 164 % <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä (800/150 mg) kerran vuorokaudessa:</u> dabigatraani AUC ↑ 88 % dabigatraani C _{max} ↑ 99 %	Kliininen seuranta ja annoksen pientäminen ovat tarpeen, kun REZOLSTA-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suoraa antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanieteksilätiä ja edoksabaania.
Tikagrelori	REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella suurentaa tikagreloripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	REZOLSTA-valmisteen ja tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Klopidogreeli	REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö klopidogreelin kanssa saattaa teoreettisen arvion perusteella pientää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa vähentää klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.	REZOLSTA-valmisteen ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella. Muiden sellaisten antitromboottisten lääkkeiden, joihin CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli), käyttö on suositeltavaa (ks. kohta 4.3).
Varfariini	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella muuttaa varfariinin pitoisuuksia plasmassa.	INR-arvoa (international normalised ratio) suositellaan seuraamaan, kun varfariinia käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Epilepsialääkkeiden oletetaan niiden ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen ja näiden epilepsialääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Klonatsepaami	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seurantaa suositellaan, kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti klonatsepaamin kanssa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Rohdoslisät Mäkikuisma	Mäkikuisman oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Paroksetiini Sertraliini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen) Aiemmat tiedot ritonaviirilla tehostetusta darunaviirista kuitenkin osoittivat, että näiden masennuslääkkeiden pitoisuudet plasmassa pienenevät (tuntematon mekanismi). Tällainen vaikutus saattaa johtua ritonaviirista.	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään REZOLSTA-hoidon aikana, potilaan kliinistä seurantaa suositellaan, ja masennuslääkeannosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	
DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan metformiinin pitoisuuksia plasmassa. (MATE1:n estyminen)	REZOLSTA-valmistetta käyttävää potilasta pitää seurata tarkoin, ja metformiiniannoksen säätämistä suositellaan.
ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET		
Domperidoni	Ei tutkittu.	REZOLSTA-valmisteen ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
SIENILÄÄKKEET		
Klotrimatsoli Flukonatsoli Itrakonatsoli Isavukonatsoli Posakonatsoli	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden sienilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, ja sienilääkkeet saattavat suurentaa darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen ja/tai P-gp:n estyminen)	Hoidossa on oltava varovainen, ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Vorikonatsoli	Vorikonatsolin pitoisuudet saattavat suurentua tai pienentyä, jos sitä käytetään yhdessä REZOLSTA-valmisteen kanssa.	Vorikonatsolia ei saa käyttää yhdistelmänä REZOLSTA-valmisteen kanssa, ellei sen käyttö ole hyöty-riskiarvion perusteella perusteltua.
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan kolkisiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estyminen)	Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on normaali, kolkisiiniannosta suositellaan pienentämään tai kolkisiinihoito keskeyttämään, jos REZOLSTA-hoito on tarpeen. Kolkisiinin ja REZOLSTA-valmisteen käyttö yhdistelmänä on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

MALARIALÄÄKKEET		
Artemeetteri/ lumefantriini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan lumefantriinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	REZOLSTA-valmistetta ja artemeetteria/lumefantriinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmää pitää käyttää varoen, koska lumefantriinialtistus suurenee.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini	Rifampisiinin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Rifampisiinin ja REZOLSTA-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini Rifapentiini	Mykobakteerilääkkeiden oletetaan niiden ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen samanaikaista käyttöä rifabutiinin ja rifapentiinin kanssa ei suositella. Jos näiden käyttö yhdistelmänä on tarpeen, rifabutiinin suositusannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä päivinä viikosta (esim. maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, kuten neutropenian ja uveiitin, tehostettu seuranta on aiheellista, koska altistus rifabutiinille oletettavasti suurenee. Rifabutiiniannoksen pienentämistä tätä enemmän ei ole tutkittu. On muistettava, että annoksesta 150 mg kahdesti viikossa ei välttämättä saada optimaalista rifabutiinialtistusta, mistä voi aiheutua rifamysiiniresistenssin ja hoidon epäonnistumisen riski. Viralliset ohjeistot HIV-infektiopotilaiden sairastaman tuberkuloosin asianmukaisesta hoidosta on otettava huomioon. Tämä suositus poikkeaa ritonaviirilla tehostettua darunaviiria koskevasta suosituksesta. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.

ANTINEOPLASTISET LÄÄKEAINEET		
Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini Everolimuusi Irinotekaani	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan antineoplastisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat yhdessä REZOLSTA-valmisteen kanssa käytettynä suurentua, minkä seurauksena tällaisiin lääkkeisiin tavallisesti liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Näiden antineoplastisten lääkeaineiden käytössä yhdistelmänä REZOLSTA-valmisteen kanssa pitää olla varovainen. Everolimuusin tai irinotekaanin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli Ketiapiini	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan neuroleptien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti perfenatsiinin, risperidonin tai tioridatsiinin kanssa. Harkitse näitä neuroleptejä samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa käytettäessä neuroleptin annoksen pienentämistä. Lurasidonin, pimotsidin, ketiapiinin tai sertindolin ja REZOLSTA-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
BEETASALPAAJAT		
Karvediloli Metoprololi Timololi	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa, ja pienempää beetasalpaajien annosta pitää harkita.
KALSIUMKANAVAN SALPAAJAT		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden kalsiumkanavan salpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa, terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia suositellaan seuraamaan kliinisesti.

KORTIKOSTEROIDIT		
Lähinnä CYP3A:n metaboloimat kortikosteroidit (muun muassa beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni)	REZOLSTA-valmisteen voidaan teoriassa olettaa suurentavan kortikosteroidien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Käytettäessä rinnakkain REZOLSTA-valmistetta ja CYP3A:n metaboloimia kortikosteroideja (kaikki antoreitit) systeemisten kortikosteroidivaikutusten, kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisen toiminnan heikentymisen, riski voi kasvaa. Antamista yhdessä CYP3A:n metaboloimien kortikosteroidien kanssa ei suositella, ellei potilaalle mahdollisesti aiheutuva hyöty ole riskejä suurempi. Tällöin potilasta tulee tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta. Etenkin pitkäaikaisessa käytössä tulisi harkita CYP3A-välitteisestä metaboliasta vähemmän riippuvaisten vaihtoehtoisten kortikosteroidien, kuten beklometasonin, käyttöä.
Deksametasoni (systeeminen)	Deksametasonin (systeemisesti käytettynä) oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti käytettävän deksametasonin ja REZOLSTA-valmisteen käytössä yhdistelmänä pitää olla varovainen.
ENDOTELIINIRESEPTORIAANTAGONISTIT		
Bosentaani	Bosentaanin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio) REZOLSTA-valmisteen oletetaan suurentavan bosentaanin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Bosentaanin samanaikaista käyttöä REZOLSTA-valmisteen kanssa ei suositella.
SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3-4A-proteaasin estäjät</i>		
Elbasviiri/gratsopreviiri	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentaa gratsopreviirialtistusta. (OATP1B:n ja CYP3A:n estyminen)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Glekapreviiri/pibrentasviiri	REZOLSTA-valmisteen samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)	Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä REZOLSTA-valmisteen kanssa ei suositella.

HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Atorvastatiini Fluvastatiini Pitavastatiini Pravastatiini Rosuvastatiini Lovastatiini Simvastatiini	Atorvastatiini (10 mg kerran vuorokaudessa): atorvastatiini AUC ↑ 290 % atorvastatiini C_{max} ↑ 319 % atorvastatiini C_{min} ei tutkittu Rosuvastatiini (10 mg kerran vuorokaudessa): rosuvastatiini AUC ↑ 93 % rosuvastatiini C_{max} ↑ 277 % rosuvastatiini C_{min} ei tutkittu REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan fluvastatiinin, pitavastatiinin, pravastatiinin, lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai kuljettajaproteiinien toiminnan estyminen)	HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja REZOLSTA-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa suurentaa lipidipitoisuuksia pienentävien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa), mikä saattaa johtaa haittavaikutusten, kuten myopatian, ilmaantumiseen. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ja REZOLSTA-valmistetta halutaan käyttää, hoito suositellaan aloittamaan pienimmällä annoksella, jota titrataan suuremmaksi haluttuun kliiniseen vaikutukseen saakka hoidon turvallisuutta samalla seuraten. Lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö REZOLSTA-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET		
Lomitapidi	Samanaikaisesti käytetyn REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan altistusta lomitapidille. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Simetidiini Famotidiini Nitsatidiini Ranitidiini	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKEAINEET		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi Everolimuusi	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näisen immunosuppressiivisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressiivisen lääkeaineen terapeutista pitoisuutta pitää seurata samanaikaisen käytön aikana. Everolimuusin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.

INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan salmeterolin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Salmeterolin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa suurentaa salmeteroliin liittyvien sydämen ja verisuoniston haittavaikutusten riskiä, joita ovat mm. QT-ajan piteneminen, sydämentykytys ja sinustakykardia.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO		
Buprenorfiini/naloksoni	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentaa buprenorfiinin ja/tai norbuprenorfiinin pitoisuuksia plasmassa.	Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa kuitenkin suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Metadoni	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentaa metadonin pitoisuuksia plasmassa. Metadonin pitoisuudet plasmassa pienenevät hieman, kun sitä käytettiin yhdessä ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa. Ks. lisätietoja darunaviirin valmisteyhteenvedosta.	Metadoniannosta ei oletettavasti tarvitse muuttaa, kun samanaikainen REZOLSTA-hoito aloitetaan. Kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden annosta saattaa olla tarpeen muuttaa ylläpito-hoidon aikana.
Fentanyl Oksikodoni Tramadoli	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentaa näiden kipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seurantaa suositellaan, kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET		
Drospirenoni (3 mg kerran vuorokaudessa) Etinyyliestradioli (0,02 mg kerran vuorokaudessa) Noretisteroni	drospirenoni AUC ↑ 58 % drospirenoni C _{max} ↑ 15 % drospirenoni C _{min} ei tutkittu etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % etinyyliestradioli C _{max} ↓ 14 % etinyyliestradioli C _{min} ei tutkittu REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella muuttaa noretisteronin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen, UGT:n/SULT:n induktio)	Jos REZOLSTA-hoidon aikana käytetään estrogeenipohjaisia ehkäisy menetelmiä, käyttöön suositellaan vaihtoehtoja tai lisänä käytettävää ehkäisy menetelmää. Estrogeeneja hormonikorvaushoitoon käyttäviä potilaita pitää seurata kliinisesti estrogeenipuutoksen oireiden havaitsemiseksi. Kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti drospirenonia sisältävän valmisteen kanssa, suositellaan kliinistä seurantaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.
OPIOIDIANTAGONISTI		
Naloksegoli	Ei tutkittu.	REZOLSTA-valmisteen ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT		
Erektiohäiriöiden hoitoon Sildenafil Tadalafil Vardenafiili Avanafiili	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Erektiohäiriöiden hoitoon käytettyjen PDE-5:n estäjien ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaisessa käytössä pitää noudattaa varovaisuutta. Jos REZOLSTA-valmisteen käyttö samanaikaisesti sildenafiliin, vardenafiilin tai tadalafilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannos on enintään yksi 25 mg:n sildenafilikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg:n vardenafilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg:n tadalafilikerta-annos 72 tunnin kuluessa. Avanafiilin ja REZOLSTA-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafil Tadalafil	REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden PDE-5:n estäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Sildenafilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa ei ole varmistettu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi REZOLSTA-valmisteen ja sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa ei suositella.
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
Dekslansopratsoli Esomepratsoli Lansopratsoli Omepratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi REZOLSTA-valmisteen käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö darunaviiri tai kobisistaatti ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1 000 mg/kg/vrk) aiheuttivat jälkeläisille toksisuutta. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että kobisistaatti erittyy rintamaitoon. Imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi REZOLSTA-valmistetta saavia naisia on kehoitettava olemaan imettämättä.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Darunaviirin ja kobisistaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutuksia eläinten paritteluun tai hedelmällisyyteen ei esiintynyt (ks. kohta 5.3). REZOLSTA ei eläinkokeiden perusteella oletettavasti vaikuta paritteluun tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

REZOLSTA-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla on raportoitu huimausta darunaviiria sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä kobisistaatin kanssa annettuna, mikä on pidettävä mielessä potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä arvioitaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

REZOLSTA-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu käytettävissä oleviin kobisistaatin tai kobisistaatilla tai ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kliinisiin tutkimustietoihin tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.

Koska REZOLSTA sisältää darunaviiria ja kobisistaattia, kumpaankin vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia oletetaan esiintyvän.

Vaiheen III tutkimuksen GS-US-216-130 sekä vaiheen III tutkimuksen TMC114FD2HTX3001 REZOLSTA-ryhmän yhdistetyissä tiedoissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (23 %), pahoinvointi (17 %), ihottuma (13 %) ja päänsärky (10 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat diabetes mellitus, (lääkeaine)yliherkkyys, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, ihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja oksentelu. Kaikkia mainittuja vakavia haittavaikutuksista esiintyi yhdellä (0,1 %) tutkittavalla ihottumaa lukuun ottamatta, jota esiintyi neljällä (0,6 %) tutkittavalla.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kliinisen kehitysohjelman aikana ja spontaaniraportoinnissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, trombosytopenia, osteonekroosi, ripuli, hepatiitti ja kuume.

Aiemmin hoitamattomille potilaille annoksella 800/100 mg kerran päivässä annetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili oli 96 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä samankaltainen kuin aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettu turvallisuusprofiili darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidossa annoksella 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, pahoinvointia lukuun ottamatta, jota esiintyi yleisemmin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Esiintynyt pahoinvointi oli vaikeusasteeltaan lievää.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu taulukossa 2 elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan perusteella. Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on järjestetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin). Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Aikuisilla potilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmäkäytössä esiintyneet haittavaikutukset	
MedDRA-elinjärjestelmä Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
yleinen	(lääkeaine)yliherkkyys
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	ruokahaluttomuus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia
melko harvinainen	diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperglykemia, hyperlipidemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	epätavalliset unet
<i>Hermosto</i>	
hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
yleinen	oksentelu, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat
melko harvinainen	akuutti haimatulehdus, suurentunut haimaentsyymipitoisuus
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	suurentuneet maksaentsyymiarvot
melko harvinainen	hepatiitti* sytolyttinen hepatiitti*
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
hyvin yleinen	ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti)
yleinen	kutina
melko harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä [#] , angioedeema, nokkosihottuma
harvinainen	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*

<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	lihaskipu
melko harvinainen	osteonekroosi*
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
harvinainen	kidenefropatia*§
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	väsymys, voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

* Näitä haittavaikutuksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä, mutta niitä on raportoitu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käytössä, ja niitä voidaan olettaa esiintyvän myös darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä.

Kun darunaviirin, kobisistaatin, emtricitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän kliiniset tutkimustiedot otetaan myös huomioon, Stevens–Johnsonin oireyhtymää esiintyi harvoin (1 tutkittavalla 2 551 tutkittavasta), mikä oli yhdenmukainen havainto darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kliinisen tutkimusohjelman kanssa (ks. Vaikeat ihoreaktiot kohdassa 4.4).

§ Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus. Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys valmisteen markkinoille tulon jälkeen määriteltiin valmisteyhteenvetoa koskevan ohjeiston (2. tarkistettu versio, syyskuu 2009) mukaisesti ”kolmen säännöllä (Rule of 3)”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Ihottuma

Darunaviirin ja ritonaviirin sekä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein hoidon neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani kun hoitoa jatkettiin (ks. kohta 4.4). Eräästä yhden hoitoryhmän tutkimuksesta, jossa darunaviiria käytettiin 800 mg:n annoksina kerran päivässä yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettujen 150 mg:n kobisistaattiannosten ja muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, sekä eräästä yhden hoitoryhmän tutkimuksesta, jossa REZOLSTA-valmistetta käytettiin 800/150 mg:n annoksina kerran päivässä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, saadut yhdistetyt tiedot osoittivat, että 1,9 % potilaista lopetti hoidon ihottuman vuoksi.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Luuston ja lihasten poikkeavuudet

Kreatiiniinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyysia on raportoitu HIV-proteasasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymejä estäjiä (NRTI-lääkkeitä).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoito (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Verenvuoto hemofiliapotilailla

Antiretroviraalisia proteasasin estäjiä käyttäneillä hemofiliapotilailla on raportoitu spontaanien verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohta 4.4).

Arvioidun kreatiniinipuhdistuman väheneminen

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinin puhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Kobisistaatin estävän vaikutuksen aiheuttama seerumin kreatiniinin nousu lähtötasosta on tavallisesti korkeintaan 0,4 mg/dl.

Kobisistaatin vaikutusta seerumin kreatiniinipitoisuuteen tutkittiin vaiheen I tutkimuksessa tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($\text{eGFR} \geq 80 \text{ ml/min}$, $n = 12$) tai joilla oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR : $50\text{--}79 \text{ ml/min}$, $n = 18$). Cockcroft–Gaultin kaavalla lasketun glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR_{CG}) muutos lähtötilanteesta havaittiin 7 päivän kuluessa kobisistaattiannosten 150 mg annon aloittamisesta tutkittaville, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($-9,9 \pm 13,1 \text{ ml/min}$) tai jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($-11,9 \pm 7,0 \text{ ml/min}$). eGFR_{CG} -arvon tällainen pieneneminen korjautui sen jälkeen, kun kobisistaatin käyttö lopetettiin, eikä se vaikuttanut todelliseen glomerulusten suodatusnopeuteen, mikä määritettiin tämän testaamiseen käytetyn lääkkeen ioheksolin puhdistuman avulla.

Vaiheen III yhden ryhmän tutkimuksessa (GS-US-216-130) havaittiin viikolla 2 eGFR_{CG} -arvon pieneneminen, mikä pysyi vakaana viikkoon 48 saakka. eGFR_{CG} -arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 2 oli $-9,6 \text{ ml/min}$, ja viikolla 48 se oli $-9,6 \text{ ml/min}$. Vaiheen III tutkimuksen TMC114FD2HTX3001 REZOLSTA-ryhmässä eGFR_{CG} -arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli $-11,1 \text{ ml/min}$ ja $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ -arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli $+2,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Pediatriset potilaat

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin kliinisessä GS-US-216-0128-tutkimuksessa nuorilla, joilla oli virologinen suppressio ja jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja painoivat vähintään 40 kg (kohortti 1; $N = 7$), ja lapsilla, jotka olivat iältään 6 vuodesta alle 12 vuoteen ja jotka painoivat vähintään 25 kg (kohortti 2; $N = 8$). Tässä tutkimuksessa pientä määrää nuorista ja vähintään 6 vuoden ikäisistä pediatrisista tutkittavista koskeneissa turvallisuusanalyysissä ei tunnistettu uusia turvahuolia aikuisilla tutkittavilla tunnettuun turvallisuusprofiiliin verrattuna.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on myös B- ja/tai C-hepatiitti

REZOLSTA-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C-virusinfektio, on vähän tietoja saatavissa. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 1968 potilaasta 236:lla oli myös B- tai C-hepatiitti. Hepatiittipotilailla maksan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa todennäköisemmin koholla kuin potilailla, joilla ei ollut kroonista virushepatiittia, ja myös transaminaasiarvojen kohoaminen hoidon aikana oli todennäköisempää (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

REZOLSTA-valmisteen tai darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän akuutista yliannoksesta ihmisellä on vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3200 mg pelkkää

darunaviirioraaliliuosta ja jopa 1600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

REZOLSTA-yliliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

Darunaviiri ja kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin, joten niitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR14

Vaikutusmekanismi

Darunaviiri on HIV-1-proteaasin dimeroinnin ja katalyyttisen vaikutuksen estäjä ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Se estää selektiivisesti HI-viruksen koodaamien gag-pol-polyproteiinien pilkkomista infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsiä, infektiivisten virionien muodostumisen.

Kobisistaatti on CYP3A-aryhmän P450-sytokromien toimintamekanismin estäjä. Kobisistaatin aiheuttama CYP3A-välitteisen metabolian inhibiatio lisää sellaisten CYP3A-substraattien (kuten darunaviirin) systeemistä altistusta, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna on pieni ja puoliintumisaika on lyhyt.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääreisveren mononukleaarisoluuissa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC_{50} -arvojen mediaani 1,2–8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alatyyppin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alatyyppin primaarisia isolaatteja vastaan (EC_{50} -arvot < 0,1–4,3 nM). Nämä EC_{50} -arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87 µM:sta > 100 µM:iin).

Kobisistaatilla ei ole havaittavissa olevaa vaikutusta HIV-1-virusta vastaan eikä se antagonisoi darunaviirin antiviraalista vaikutusta.

Resistenssi

Darunaviiriresistentin viruksen valikoituminen villistä HIV-1-kannasta *in vitro* kestää kauan (yli 3 vuotta). Valikoituneet virukset eivät pystyneet kasvamaan, kun darunaviiripitoisuus oli yli 400 nM. Näissä oloissa valikoituneissa viruksissa, joiden herkkyys darunaviirille oli alentunut (vaihteluväli: 23–50-kertainen), todettiin 2–4 proteaasigeenin aminohapposubstituutiota. Virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille testatussa näytteessä olleisiin viruksiin ei voitu selittää proteaasin mutaatioiden ilmaantumisella.

Darunaviirin resistenssiprofiili on REZOLSTA-valmisteessa vallitseva. Kobisistaatti ei valikoi HIV-resistenssimutaatioita, koska sillä ei ole antiviraalista vaikutusta. Kaksi vaiheen III tutkimusta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä aiemmin hoitamattomilla potilailla (ARTEMIS) ja tätä lääkeyhdistelmää aiemmin saaneilla potilailla (ODIN) sekä aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa hoitoa saaneilla potilailla tehdystä tutkimuksesta GS-US-216-130 saatujen 48 viikon tietojen analyysi tukevat REZOLSTA-valmisteen resistenssiprofiilia.

Antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat ensimmäistä kertaa REZOLSTA-valmistetta tai darunaviirin- ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, sekä antiretrovirushoitoa aiemmin saaneilla potilailla, joilla ei ollut darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita ja jotka saivat REZOLSTA-valmistetta tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, havaittiin vähän kehittymässä olevaa HIV-1-virusresistenssiä. Seuraavassa taulukossa 3 esitetään HIV-1-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja herkkyden heikkeneminen HIV-proteaasin estäjähoitoon tutkimusten GS-US-216-130, ARTEMIS ja ODIN virologista epäonnistumista koskevien päätetapahtumien yhteydessä.

Taulukko 3					
	GS-US-216-130^a		ARTEMIS^b	ODIN^b	
	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa N = 295	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa N = 18	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 343	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 294	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 296
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joiden genotyyppitiedot viittasivat mutaatioiden ^c kehittymiseen päätetapahtuman yhteydessä, n/N					
Ensisijaiset proteaasin estäjä-mutaatiot (valta-mutaatiot)	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Proteaasin estäjä-resistenssiin liittyvät mutaatiot	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joiden fenotyyppitiedot viittasivat herkkyden heikentymiseen proteaasin estäjille päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna ^d , n/N					
HIV-proteaasin estäjä					
darunaviiri	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenaviiri	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atatsanaviiri	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinaviiri	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinaviiri	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakinaviiri	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranaviiri	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Resistenssitestaukseen valitut virologiset epäonnistumiset määriteltiin seuraavasti: HIV-1 RNA -määrä pienentynyt $< 1 \log_{10}$ lähtötilanteesta ja ≥ 50 kopiota/ml viikolla 8, mikä varmistettiin seuravalla käynnillä; rebound-ilmio: HIV-1 RNA -määrä < 50 kopiota/ml, minkä jälkeen HIV-1 RNA -määräksi varmistettu ≥ 400 kopiota/ml tai HIV-1 RNA -määrän varmistettu suurentuneen $> 1 \log_{10}$ pienimmästä määrästä; viimeisellä käynnillä hoidon lopettamisen yhteydessä HIV-1 RNA ≥ 400 kopiota/ml

^b Virologiset epäonnistumiset perustuvat TLOVR-algoritmiin, josta virologisia epäonnistumisia ei ole poistettu (HIV-1 RNA > 50 kopiota/ml)

^c IAS-USA-luettelot

^d Tutkimuksen GS-US-216-0130 lähtötilanteen fenotyyppitietoja ei ollut saatavissa

Ristiresistenssi

Tutkimuksen GS-US-216-130 virologisten epäonnistumisten yhteydessä ei havaittu ristiresistenssiä muiden HIV-proteaasin estäjien kanssa. Ks. ARTEMIS- ja ODIN-tutkimusten tiedot edellä olevasta taulukosta.

Kliiniset tulokset

REZOLSTA-valmisteen antiretroviraalinen vaikutus perustuu sen sisältämään darunaviiriin. Kobisistaatin vaikutus darunaviirin farmakokinetiikan tehostajana on osoitettu farmakokineettisissä tutkimuksissa. Altistus kobisistaattiannoksella 150 mg tehostetusta 800 mg:n darunaviiriannoksesta oli

näissä farmakokineettisissä tutkimuksissa samanlainen kuin käytettäessä 100 mg:n ritonaviiriannoksia vaikutuksen tehostamiseen. REZOLSTA-valmisteen sisältämä darunaviiri sekä erillisinä lääkevalmisteina yhdistelmänä käytetty darunaviiri 800 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ja kobisistaatti 150 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ovat bioekvivalentteja (ks. kohta 5.2).

Näyttö kerran vuorokaudessa otetun REZOLSTA-valmisteen tehosta perustuu analyysiin antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla ja niitä aiemmin käyttäneillä potilailla tehdystä tutkimuksesta GS-US-216-130 saaduista 48 viikon tiedoista, antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdystä tutkimuksesta TMC114FD2HTX3001 saaduista tiedoista sekä antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla ja niitä aiemmin käyttäneillä potilailla, jotka saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kahdesti vuorokaudessa, tehdyistä kahdesta vaiheen III tutkimuksesta saaduista tiedoista.

Aikuisilla tehtyjen kliinisten REZOLSTA-tutkimusten kuvaus

800 mg:n darunaviiriannoksista kerran vuorokaudessa ja 150 mg:n kobisistaattiannoksista kerran vuorokaudessa koostuvan yhdistelmähoidon teho antiretroviruslääkkeitä aiemmin käyttämättömillä ja niitä aiemmin käyttäneillä potilailla

GS-US-216-130 on yhden hoitoryhmän avoin, vaiheen III tutkimus, jossa arvioitiin darunaviirin ja kobisistaatin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 313 HIV-1-infektiota sairastavalla aikuisella potilaalla (295 aiemmin hoitamattomaa potilasta ja 18 aiempaa hoitoa saanutta potilasta). Nämä potilaat saivat 800 mg darunaviiria kerran vuorokaudessa yhdistelmänä 150 mg:n kobisistaattiannosten kanssa kerran vuorokaudessa sekä tutkijan valitsemaa optimoitua peruslääkitystä (optimised background regimen, OBR), joka koostui kahdesta aktiivisesta NRTI-lääkkeestä.

HIV-1-infektiota sairastava potilas soveltui osallistujaksi tähän tutkimukseen, jos hänellä seulonnassa todettuun genotyyppiin ei liittynyt darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita ja plasman HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 1000 kopiota/ml. Seuraavassa taulukossa 4 esitetään GS-US-216-130-tutkimuksen 48 viikon tehon tietojen analyysi:

Taulukko 4			
	GS-US-216-130		
<i>Hoitotulokset viikolla 48</i>	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys N = 295	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys N = 18	Kaikki tutkittavat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
HIV-1 RNA log -keskimuutos lähtötilanteesta (log ₁₀ kopiota/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ^b	+174	+102	+170

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

^b Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

Vakioannoksena 800/150 mg kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmähoidon teho antiretroviruslääkkeitä aiemmin käyttämättömillä potilailla

TMC114FD2HTX3001 on satunnaistettu vaikuttavalla aineella kontrolloitu, kaksoissokkoutettu vaiheen III tutkimus, jossa darunaviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrataan yhdistelmään, joka koostuu darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmästä vakioannoksina sekä emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmästä.

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää vakioannoksina saaneessa ryhmässä hoitoa sai 363 HIV-1-infektiota sairastavaa aikuista, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa.

Tähän tutkimukseen mukaan soveltuivat potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja plasman HIV-1 RNA -arvo oli $\geq 1\,000$ kopiota/ml. Jäljempänä olevassa taulukossa 5 esitetään TMC114FD2HTX3001-tutkimuksessa darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää saaneen ryhmän 48 viikon hoidon tehoa koskevat tiedot:

Taulukko 5	
	TMC114FD2HTX3001 (darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää saanut ryhmä)
Hoitotulokset viikolla 48	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti N = 363
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	321 (88,4 %)
Virologinen epäonnistuminen ^a	12 (3,3 %)
Ei virologisia tietoja 48 viikon aikaikkunassa ^a	30 (8,3 %)
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ^b	+173,8

^a Laskelmat perustuivat Snapshot-algoritmiin.

^b Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Laskelmissa potilaille, jotka keskeyttivät tutkimuksen, annettiin muutosarvoksi 0.

Aikuisilla tehtyjen darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää koskeneiden kliinisten tutkimusten kuvaus

Kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n darunaviiriannoksen ja kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmän teho potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (800/100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa koskeva näyttö pohjautuu satunnaistetun, kontrolloidun, avoimen, vaiheen III ARTEMIS-tutkimuksen 192 viikon tietojen perusteella tehtyihin analyysihin. Tutkimuksessa kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (vuorokausiannos 800/200 mg annosteltuna kahdesti tai kerran vuorokaudessa) HIV-1-potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalista hoitoa. Molempien hoitoryhmien potilailla oli kiinteä peruslääkitys, johon kuului tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa ja emtrisitabiini 200 mg kerran vuorokaudessa.

Seuraavassa taulukossa 6 esitetään tehotiedot ARTEMIS-tutkimuksen 48 viikon ja 96 viikon tietojen perusteella tehdystä analyysistä.

Taulukko 6						
ARTEMIS						
	Viikko 48 ^a			Viikko 96 ^b		
Hoitotulokset	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vrk:ssa N = 343	lopinaviiri/ ritonaviiri 800/200 mg vrk:ssa N = 346	Hoitojen ero (luottamus- väli 95 %)	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vrk:ssa N = 343	lopinaviiri/ ritonaviiri 800/200 mg vrk:ssa N = 346	Hoitojen ero (luottamus- väli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/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
Kaikki potilaat						
Lähtötilanteen HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d

Lähtötilanteen HIV-RNA $\geq 100\ 000$	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
Lähtötilanteen CD4+-soluarvo < 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
Lähtötilanteen CD4+-soluarvo ≥ 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+-solumäärän muutoksen mediaani lähtötilanteesta ($\times 10^6/l$) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Tiedot perustuvat viikon 48 kohdalla tehtyihin analyysihin.

^b Tiedot perustuvat viikon 96 kohdalla tehtyihin analyysihin.

^c Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^d Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon.

^e Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Laskelmissa potilaille, jotka keskeyttivät tutkimuksen, annettiin muutosarvoksi 0.

Yhdenvertaisuus (non-inferiority) darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle mitatussa virologisessa vasteessa, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden plasmasta mitattu HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml, osoitettiin (ennalta määritellyllä 12 %:n yhdenvertaisuusmarginaalilla) sekä intent-to-treat että on-protocol -potilasryhmässä viikon 48 tietojen analyysissä. ARTEMIS-tutkimuksen 96 hoitoviikon tietojen perusteella tehty analyysit vahvistivat nämä tulokset. Nämä tulokset säilyivät ARTEMIS-tutkimuksen hoitoviikkoon 192 saakka.

Kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n darunaviiriannoksen ja kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen teho antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneilla potilailla

ODIN on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviirin ja ritonaviirin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla HIV-1-infektiopotilailla, joiden genotyyppiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiri- tai ritonaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (eli V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ja HIV-1 RNA -määrä oli seulonnassa > 1 000 kopiota/ml. Tehon analyysi perustuu 48 viikon hoitoon (ks. seuraava taulukko 7). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

Taulukko 7			
ODIN			
Hoitotulokset	Viikko 48		
	Darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys N = 294	Darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + optimoitu peruslääkitys N = 296	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (kopiota/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
$\geq 100\ 000$	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)

Lähtötilanteen CD4+-soluarvo (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-alatyypin			
Tyyppi B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Tyyppi AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tyyppi 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)
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilukiarvoon.

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

^d Keskiarvojen erot

^e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

Virologisen vasteen (määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden plasman HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml) kerran vuorokaudessa annettuun darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoon osoitettiin viikolla 48 olevan sekä ITT- että OP-potilasjoukoissa yhdenvertainen (non-inferior, kun ennalta määritetty raja-arvo oli 12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa otettavaan darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg -hoitoon.

REZOLSTA-hoitoa ei saa antaa potilaille, joilla on yksi tai useampi darunaviiriresistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on ≥ 100 000 kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua x 10⁶/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypin on muu kuin B, on vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

Darunaviirin ja kobisistaatin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin avoimessa tutkimuksessa (GS-US-216-0128) hyväksytyinä annoksina ja valmistemuotoina erillisinä valmisteina ja yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkeaineiden kanssa nuorilla (kohortti 1, n = 7) ja lapsilla (kohortti 2, n = 8), jotka olivat iältään 6 vuodesta alle 18 vuoteen ja painoivat vähintään 25 kg ja joiden HIV-1-infektio oli virologisessa suppressiossa.

Nuoret tutkittavat, joiden ikä oli 12 vuodesta alle 18 vuoteen, saivat 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia (erillisinä tabletteina) ja vähintään kahta NRTI-lääkettä kerran päivässä. Lapset, joiden ikä oli 6 vuodesta alle 12 vuoteen ja joiden paino oli vähintään 25 kg, saivat darunaviiria (painon perusteella 600 mg, 675 mg tai 800 mg) ja 150 mg kobisistaattia (erillisinä tabletteina) ja vähintään kahta NRTI-lääkettä kerran päivässä.

Taulukossa 8 jäljempänä esitetään näiden kahden kohortin antiviraaliseen aktiivisuuteen liittyvät pääasialliset päätapahtumat.

Taulukko 8 Virologiset hoitotulokset viikolla 48 lapsilla ja nuorilla, jotka olivat saaneet aiemmin antiretrovirushoitoa ja joilla oli virologinen suppressio		
GS-US-216-0128		
Hoitotulokset viikolla 48	Kohortti 1^b Darunaviiri/kobisistaatti + vähintään 2 NRTI- lääkettä (N = 7)	Kohortti 2^c Darunaviiri/kobisistaatti + vähintään 2 NRTI- lääkettä (N = 8)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml FDA:n Snapshot-menetelmällä	85,7 % (6)	100 % (8)

CD4+-solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (mediaani) ^a	-6,1 %	0,75 %
CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (mediaani) ^a	-342 solua/mm ³	-20 solua/mm ³

^a Puuttuvia tietoja ei korvattu (havainnointitiedot).

^b Kohortti 1 = nuoret, joiden ikä oli 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja paino vähintään 40 kg.

^c Kohortti 2 = lapset, joiden ikä oli 6 vuodesta alle 12 vuoteen ja paino vähintään 25 kg.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset REZOLSTA-valmisteen käytöstä HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Darunaviirialtistuksen osoitettiin biologista hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa olevan terveillä tutkittavilla verrannollinen REZOLSTA-hoidossa ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa käytettynä sekä vakaassa tilassa että ruokailun jälkeen. Bioekvivalenssi REZOLSTA-valmisteen ja erillisinä valmisteina samanaikaisesti käytettyjen darunaviirin ja kobisistaatin välillä varmistettiin annoksen 800/150 mg osalta terveillä tutkittavilla sekä ruokailun jälkeen että paastotilassa ja annoksen 675/150 mg osalta terveillä tutkittavilla ruokailun jälkeen.

Imeytyminen

Darunaviiri

Yhden ainoana lääkevalmisteena otetun 600 mg:n darunaviiriannoksen absoluuttinen oraallinen biologinen hyötyosuus on noin 37 %.

Darunaviiri imeytyi nopeasti, kun REZOLSTA-valmistetta annettiin suun kautta terveille vapaaehtoisille. Darunaviirin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kobisistaatin läsnäollessa tavallisesti 3–4,5 tunnin kuluessa. Kun REZOLSTA-valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta, kobisistaatin huippupitoisuus havaittiin plasmassa 2–5 tunnin kuluttua annoksen ottamisen jälkeen.

Kun valmiste otetaan ruokailun yhteydessä, suhteellinen darunaviirialtistus on 1,7 kertaa suurempi verrattuna sen ottamiseen ilman ruokaa. REZOLSTA-tabletit pitää siksi ottaa ruoan kanssa. Ruoan tyyppi ei vaikuta REZOLSTA-altistukseen.

Jakautuminen

Darunaviiri

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Laskimoon yksinään annetun darunaviirin jakautumistilavuus on $88,1 \pm 59,0$ l (keskiarvo $\pm$ keskihajonta), ja se suurenee tasolle $131 \pm 49,9$ l (keskiarvo $\pm$ keskihajonta), jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria annoksena 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kobisistaatti

Kobisistaatti sitoutuu 97–98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja plasman ja veren lääkepitoisuuksien keskimääräinen suhde oli 2.

Biotransformaatio

Darunaviiri

In vitro -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä ¹⁴C-darunaviiritutkimuksessa todettiin, että suurin osa plasmassa todetusta darunaviirin ja ritonaviirin

(400/100 mg) kerta-annoksen radioaktiivisuudesta oli peräisin alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta. Ihmisellä on tunnistettu ainakin kolme hapettumisen kautta muodostunutta darunaviirimetaboliittia. Näiden metaboliittien teho villiä HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu CYP3A- (pääreitti) ja CYP2D6 (sivureitti) -välitteisen hapettumisen kautta eikä se glukuronisoidu. Sen jälkeen kun ¹⁴C-kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % verenkierrossa todetusta plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia. Pieniä määriä metaboliitteja havaitaan virtsassa ja ulosteessa eikä niillä ole vaikutusta kobisistaatin tuottamaan CYP3A:n estoon.

Eliminaatio

Darunaviiri

¹⁴C-darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 %

¹⁴C-darunaviirista erittyi ulosteeseen ja noin 13,9 % virtsaan. Noin 41,2 % ulosteeseen erittyneestä määrästä ja noin 7,7 % virtsaan erittyneestä määrästä oli muuttumattomassa muodossa olevaa darunaviiria. Ritonaviirin kanssa otetun darunaviirin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 15 tuntia.

Laskimoon annetun pelkän darunaviirin (150 mg) puhdistuma oli 32,8 l/h. Kun samanaikaisesti annettiin myös pieni ritonaviiriannos, darunaviirin puhdistuma oli 5,9 l/h.

Kobisistaatti

Kun ¹⁴C-kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisaajan mediaani plasmassa REZOLSTA-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 3–4 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

REZOLSTA-valmisteen eri aineosista saatavissa olevat farmakokineettiset tiedot osoittavat, että aikuisten ja nuorten tai vähintään 25 kg:n painoisten lasten darunaviiri- tai kobisistaattialtistuksessa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja, kun HIV-1-infektiota sairastaville potilaille oli annettu yksi antokerta darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää erillisinä valmisteina (ks. taulukko 9 jäljempänä).

Taulukko 9 Yhteenveto darunaviirin ja kobisistaatin farmakokineettisistä parametreista yhden darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän antokerran jälkeen tutkimuksissa GS-US-216-0130 (aikuiset) ja GS-US-216-0128 (pediatriset potilaat)			
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128	
Tutkimus/potilasjoukko	HIV-1-infektiota sairastavat aikuiset, jotka saivat 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia yhdistelmänä erillisinä valmisteina Keskiarvo (variaatiokerroin, %)	Kohortti 1, osa A: HIV-infektiota sairastavat nuoret, joiden ikä oli ≥ 12 – < 18 vuotta ja paino ≥ 40 kg ja jotka saivat 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia yhdistelmänä erillisinä valmisteina Keskiarvo (variaatiokerroin, %)	Kohortti 2: lapset, joiden ikä oli ≥ 6 – < 12 vuotta ja paino ≥ 25 – < 40 kg ja jotka saivat 675 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia yhdistelmänä erillisinä valmisteina Keskiarvo (variaatiokerroin, %)
Darunaviiri			
N	60	7	8
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92 052 (18,7) ^c
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1)	7 506 (21,7)	-
C_{0h} (ng/ml)	1 311 (74,0) ^b	1 087 (91,6)	1 345 (42,3) ^c

Kobisistaatti			
N	60	7	7
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)^a	7 596 (48,1) ^b	8 741 (34,9)	16 103 (35,0) ^d
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1 116 (20,0)	1 510 (21,9)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d

N = tutkittavien lukumäärä; AUC_{0-24h} = pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala 24 tunnin aikana; C_{max} = plasman huippupitoisuus; C_{0h} = annosta edeltävä pitoisuus plasmassa; HIV-1 = ihmisen immuunikatoviruksen tyyppi 1.

^a Kerätty AUC_{0h}-arvona: annosta edeltävää pitoisuutta (0 tuntia) käytettiin 24 tunnin aikapisteen pitoisuuden korvaajana AUC_{0-24h}-arvon estimointiin

^b N = 59

^c Saatu populaatiofarmakokineettisestä mallinnuksesta

^d N = 5

Iäkkäät potilaat

Darunaviiri

Tästä potilasryhmästä on vähän tietoa saatavissa. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei darunaviirin farmakokinetiikassa ollut kovinkaan suuria ikään (18–75 vuotta) liittyviä eroja HIV-infektoituneilla potilailla (n = 12, ikä ≥ 65) (ks. kohta 4.4). Yli 65-vuotiaista potilaista oli kuitenkin saatavana vain vähän tietoa.

Kobisistaatti

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa ei ole täysin tutkittu iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) potilailla.

Sukupuoli

Darunaviiri

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että HIV-infektoituneiden naisten darunaviirialtistus on hieman korkeampi (16,8 %) kuin miesten. Ero ei ole kliinisesti merkityksellinen.

Kobisistaatti

Sukupuolesta johtuvaa kliinisesti merkityksellistä farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu kobisistaattia käytettäessä.

Munuaisten vajaatoiminta

REZOLSTA-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Darunaviiri

¹⁴C-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massatasetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa.

Darunaviiria ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus 30–60 ml/min, n = 20) ei vaikuttanut merkittävästi darunaviirin farmakokinetiikkaan HIV-infektoituneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä, mikä on johdonmukaista kobisistaatin vähäisen munuaispuhdistuman kanssa.

Maksan vajaatoiminta

REZOLSTA-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Darunaviiri

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoiduu pääasiassa maksan kautta. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehdyssä moniannostutkimuksessa todettiin, että darunaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat lievää (Child–Pugh-luokka A, n = 8) ja

keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B, n = 8) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuudet olivat kuitenkin noin 55 % (Child–Pugh-luokka A) ja 100 % (Child–Pugh-luokka B) korkeammat. Tämän nousun kliinistä merkitystä ei tunneta ja siksi darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää tulee antaa varoen. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta (Child–Pugh-luokka B). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. REZOLSTA-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta. Vaikeasti heikentyneen maksan toiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C-infektio

Kliinisistä tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot ovat riittämättömät, jotta voitaisiin tehdä päätelmiä hepatiitti B- ja/tai C-virusinfektion vaikutuksesta darunaviirin ja kobisistaatin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni. Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) keskimääräiset yksilölliset arvot olivat REZOLSTA-valmistetta raskauden aikana käyttäneillä naisilla seuraavat synnytyksen jälkeiseen aikaan verrattuna: toisella raskauskolmanneksella $C_{\max}$ 49 %, AUC_{24h} 56 % ja $C_{\min}$ 92 % pienemmät, ja kolmannella raskauskolmanneksella $C_{\max}$ 37 %, AUC_{24h} 50 % ja $C_{\min}$ 89 % pienemmät. Myös sitoutumaton fraktio oli pienentynyt huomattavasti, muun muassa $C_{\min}$ -arvo pieneni noin 90 %. Pienen altistuksen pääasiallinen syy on raskauteen liittyvän entsyymi-induktion seurauksena tapahtuva kobisistaattialtistuksen huomattava väheneminen (ks. taulukko 10).

Taulukko 10 Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/150 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 7)	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 6)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 6)
$C_{\max}$, ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{\min}$, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Kobisistaattialtistus oli raskauden aikana pienempi, mikä saattaa heikentää darunaviiria tehostavaa vaikutusta. Toisella raskauskolmanneksella kobisistaatin $C_{\max}$ oli 50 %, AUC_{24h} 63 % ja $C_{\min}$ 83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kolmannella raskauskolmanneksella kobisistaatin $C_{\max}$ oli 27 %, AUC_{24h} 49 % ja $C_{\min}$ 83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Darunaviiri

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa pelkkää darunaviiria on annettu hiirille, rotille ja koirille, ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää on annettu rotille ja koirille. Näissä tutkimuksissa käytetyt altistukset ovat suurimmillaan vastanneet kliinistä altistustasoa.

Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla darunaviirihoidolla todettiin vain vähän vaikutuksia. Jyrsijöillä kohde-elimiksi osoittautuivat hematopoeettinen järjestelmä, veren hyytymisjärjestelmä, maksa ja kilpirauhanen. Tutkimuksissa todettiin vaihtelevaa, mutta vähäistä, punasoluparametrien laskua ja aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan pitenemistä.

Muutoksia todettiin maksassa (hepatosyyttien hypertrofia, vakuolisaatio, maksaentsyymiarvojen nousu) ja kilpirauhasessa (follikulaarinen hypertrofia). Rotalla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä lisäsi hieman punasoluparametreihin, maksaan ja kilpirauhasen kohdistuvia vaikutuksia ja haiman saarekesolujen fibroosin ilmaantuvuutta (vain uroksilla) pelkkään darunaviirihoitoon verrattuna. Koiralla ei todettu merkittäviä toksisuuslöydöksiä eikä kohde-elimia, kun darunaviirialtistus vastasi suurimmillaan suositusannoksella saavutettavaa kliinistä altistusta.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painon nousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästy hieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdysreaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuaisille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuaisilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsipotilaille.

Darunaviirin karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla. Lääkeainetta annettiin 104 viikon ajan nenä-mahaletkulla hiirille vuorokausiannoksella 150, 450 ja 1000 mg/kg ja rotille annoksella 50, 150 ja 500 mg/kg. Molempien lajien uroksilla ja naarailla havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhashasvaimille. Suurimmilla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäkäytössä testatuilla

annoksilla systeeminen darunaviirialtistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

Kun darunaviiria oli annettu kahden vuoden ajan altistustasolla, joka oli yhtä suuri tai pienempi kuin ihmisellä todettu altistus, havaittiin muutoksia munuaisissa hiirillä (nefroosi) ja rotilla (krooninen progressiivinen nefropatia).

Darunaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjassa, johon sisältyi Amesin bakteerien mutageenisuustesti, ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeamat ja hiiren *in vivo* -mikrotumatesti.

Kobisistaatti

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla ei kehitystoksisuustutkimuksissa havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla ilmeni luutumismuutoksia sikiöiden selkärangassa ja rintalastassa annoksella, joka aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta.

Kaneilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäiset mahdollisuudet QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman pidentää PR-väliä ja heikentää vasemman kammion toimintaa keskimäärin vähintään 10 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin ihmisen saama altistus käytettäessä suositeltua 150 mg:n päiväannosta.

Kobisistaatin pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla on havaittu tälle lajille ominaista tuumorigeenistä potentiaalia, mutta tällä ei katsota olevan vaikutusta ihmisiin. Pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä ei havaittu karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletit

Tabletin ydin

Hypromelloosi
Kolloidinen piidioksidi
Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Makrogoli/polyetyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Rautaoksidi, punainen (E172)
Rautaoksidi, musta (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletit

Tabletin ydin

Kolloidinen piidioksidi
Selluloosa, mikrokiteinen

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, musta (E172)
Makrogoli/polyetyleeniglykoli
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit
3 vuotta
6 viikkoa purkin avaamisen jälkeen.

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit
3 vuotta
8 viikkoa purkin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa 30 tablettia ja joka on suljettu polypropeenista valmistetulla turvasulkimella (PP-suljin) ja induktiosinettitiivisteellä.
Pakkauskoko: yksi purkki.

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa 30 tablettia ja joka on suljettu polypropeenista valmistetulla turvasulkimella (PP-suljin) ja induktiosinettitiivisteellä.
Pakkauskoko: yksi purkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZOLSTA 800 mg / 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
darunaviiri/kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytettävä 6 viikon kuluessa purkin avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/967/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rezolsta 800 mg / 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZOLSTA 800 mg / 150 mg tabletit
darunaviiri/kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/967/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZOLSTA 675 mg / 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
darunaviiri/kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 675 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käytettävä 8 viikon kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/967/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rezolsta 675 mg / 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZOLSTA 675 mg / 150 mg tabletit
darunaviiri/kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 675 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/967/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit darunaviiri/kobisistaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REZOLSTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REZOLSTA-valmistetta
3. Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REZOLSTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REZOLSTA on ja mihin sitä käytetään

Mitä REZOLSTA on?

REZOLSTA sisältää vaikuttavina aineina darunaviiria ja kobisistaattia.

Darunaviiri kuuluu proteaasin estäjiksi kutsuttujen HIV-lääkkeiden ryhmään, ja se vaikuttaa vähentämällä HI-viruksen määrän elimistössä hyvin vähäiseksi. Sitä käytetään kobisistaatin kanssa, joka lisää darunaviirimäärää veressä.

REZOLSTA-hoito parantaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisten puolustusmekanismien) toimintaa ja vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien riskiä. REZOLSTA ei kuitenkaan paranna HIV-infektiota.

Mihin sitä käytetään?

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunaviiri/kobisistaatti) -valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten ja nuorten HIV-infektion hoitoon (ks. tämän pakkausselosteen kohta Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan).

REZOLSTA-valmistetta pitää käyttää yhdistelmänä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REZOLSTA-valmistetta

Älä ota REZOLSTA-valmistetta

- jos olet **allerginen** darunaviirille, kobisistaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**. Kysy asiaa lääkäriltäsi, jos et tiedä, miten vaikea maksasairautesi on. Lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

Kerro lääkärille **kaikista** käyttämistäsi lääkkeistä, mukaan lukien suun kautta, hengitettynä tai pistoksina otettavista tai iholle annosteltavista lääkkeistä.

Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

Jos käytät jotakin näistä valmisteista, pyydä lääkäriäsi vaihtamaan se johonkin toiseen lääkkeeseen.

Lääke	Käyttöaihe
<i>Alfutsosiini</i>	eturauhasen liikakasvun hoito
<i>Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, ivabradiini, kinidiini, ranolatsiini</i>	tiettyjen sydänsairauksien, kuten rytmihäiriöiden, hoito
<i>Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini</i>	kouristuskohatausten estohoito
<i>Astemitsoli tai terfenadiini</i>	allergiaoireiden hoito
<i>Kolkisiini</i> (jos sinulla on munuaisten/maksan toimintahäiriötä)	kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoito
<i>Lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste</i>	HIV-lääke
<i>Rifampisiini</i>	joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoito
<i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini tai sertindoli</i>	psykykkisten sairauksien hoito
<i>Torajyväalkaloidit, kuten ergotamiini, dihydroergotamiini, ergometriini ja metyyliergonoviini</i>	migreenipäänsäryn hoito
<i>Sisapridi</i>	tiettyjen vatsavaivojen hoito
<i>Mäkikuisma (Hypericum perforatum)</i>	rohdoslääke, jota käytetään masennuksen hoitoon
<i>Elbasviiri/gratsopreviiri</i>	hepatiitti C -infektion hoito
<i>Lovastatiini, simvastatiini ja lomitapidi</i>	kolesterolia alentavia lääkkeitä
<i>Triatsolaami tai suun kautta otettava midatsolaami</i>	nukahtamista auttavat ja/tai ahdistuneisuutta vähentävät lääkkeet
<i>Sildenafil</i>	keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydämen ja keuhkojen sairauden hoito. Sildenafilille on myös muita käyttötarkoituksia. Ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja REZOLSTA.
<i>Avanafiili</i>	erektiohäiriöiden hoito
<i>Tikagrelori</i>	verihituleiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti
<i>Naloksegoli</i>	opioideista aiheutuvan ummetuksen hoito
<i>Dapoksetiini</i>	ennenaikaisen siemensyöksyn hoito
<i>Domperidoni</i>	pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät REZOLSTA-valmistetta.

REZOLSTA-valmistetta käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektoita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

REZOLSTA-valmistetta käyttäville henkilöille voi kehittyä ihottumaa. Ihottuma voi harvoissa tapauksissa muuttua vaikea-asteiseksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Jos sinulle kehittyy ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin.

REZOLSTA-valmistetta ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeistä käyttävillä potilailla.

REZOLSTA-valmistetta on käytetty vain pienellä joukolla vähintään 65-vuotiaita potilaita. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärisi kanssa siitä, voitko käyttää REZOLSTA-valmistetta.

Varmista, että tarkistat seuraavat asiat ja kerrot lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on aiemmin ollut **maksasairaus**, kuten hepatiitti B tai C -infektio. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä REZOLSTA-valmisteen käytöstä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin **munuaissairaus**. Lääkäri arvioi tarkoin, voitko käyttää REZOLSTA-hoitoa.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. REZOLSTA saattaa suurentaa verensokeriarvoja.
- Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitään **infektion merkkejä** (esimerkiksi suurentuneet imusolmukkeet tai kuume). Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin esiintynyt heikentyneen immuunijärjestelmän vuoksi epätavallisia infektioita (opportunistisia infektioita), voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.
- Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös **autoimmuunisairauksia** (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita, kuten lihaskuivoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jotta sinulle voidaan antaa asianmukaista hoitoa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. REZOLSTA saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- Kerro lääkärille, jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- Kerro lääkärille, jos havaitset mitään **lihaksiin tai luustoon liittyviä ongelmia**. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Tällainen saattaa olla todennäköisempää pitkäkestoisen HIV-hoidon, immuunijärjestelmän vaikea-asteisemmän vaurioitumisen, ylipainon, alkoholin käytön tai kortikosteroideiksi kutsuttujen lääkkeiden käytön yhteydessä. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunaviiri/kobisistaatti) -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 40 kilogramman painoisille lapsille.

REZOLSTA-valmistetta on saatavana myös 675 mg:n/150 mg:n jakourteellisina tabletteina vähintään 6-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 25 kg mutta alle 40 kg (ks. erillinen REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteisiä tabletteja koskeva pakkausseloste).

Muut lääkevalmisteet ja REZOLSTA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** REZOLSTA-valmisteen kanssa. Nämä luetellaan edellä kohdassa ”Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa.”

REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten viruslääkkeiden kanssa, jotka sisältävät niiden vaikutusta tehostavaa ainetta tai joiden vaikutusta pitää tehostaa jollakin toisella viruslääkkeellä. Joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan. Kerro siis aina lääkärillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärin ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

REZOLSTA-valmisteen vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista.

Kerro lääkärille, jos käytät

- *bosentaania* (sydäntaudin hoitoon)
- *deksametasonia* (injektioina) (kortikosteroidi)
- *efavirensiä, etraviriinia, nevirapiinia* (HIV-infektion hoitoon)
- *rifapentiiniä, rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon).

Muiden lääkkeiden vaikutukset saattavat muuttua, jos otat REZOLSTA-valmistetta, ja lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita. Kerro lääkärille, jos käytät

- *amlodipiinia, karvedilolia, diltiatseemia, disopyramidia, felodipiinia, flekainidia, lidokaiinia, metoprololia, meksiletiiniä, nikardipiinia, nifedipiiniä, propafenonia, timololia, verapamiilia* (sydäntaudin hoitoon), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus voi voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä
- *apiksabaania, dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, rivaroksabaania, varfariinia, klopidoogreelia* (veren hyytymisen vähentämiseen), koska niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset voivat muuttua
- *klonasepaamia* (epileptisten kohtausten estämiseen)
- estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. REZOLSTA saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyyliestradiolia/drospirenonia*. REZOLSTA saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneiden kaliumpitoisuuksien riskiä.
- *atorvastatiinia, fluvastatiinia, pitavastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesteroliarvojen alentamiseen). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkäri arvioi, mikä kolesteroliarvoja alentava hoito sopii parhaiten juuri sinun tilanteeseesi.
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus saattaa voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, ihon, silmien, nivelten ja lihasten tulehdustilojen sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Nämä lääkkeet otetaan yleensä suun kautta, hengitettynä tai pistoksena tai ne annostellaan iholle. Jos muita vaihtoehtoja ei voi käyttää, näitä lääkkeitä tulee käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärisi on seurattava tilaasi huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
- *buprenorfiinia/naloksonia, metadonia* (lääkkeitä opioidiriippuvuuden hoitoon)
- *salmeterolia* (astman hoitoon)
- *artemeetteriä/lumefantriinia* (malarian hoitoon käytettävä yhdistelmävalmiste)
- *dasatinibia, irinotekaani, nilotinibia, vinblastiinia, vinkristiiniä* (syöpälääkkeitä)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia* (unihäiriöiden tai ahdistuneisuuden hoitoon)
- *sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydämen ja keuhkojen sairauden hoitoon)
- *glekapreviiria/pibrentasviiria* (hepatiitti C -infektion hoitoon)
- *fesoterodiini, solifenasiini* (urologisten häiriöiden hoitoon).

Lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita, ja joidenkin lääkkeiden annostusta pitää ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö REZOLSTA-valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai REZOLSTA-valmisteen hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkärille, jos käytät

- *dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, varfariinia* (veren hyytymisen vähentämiseen)
- *alfentaniilia* (injektioina käytettävä voimakas, lyhytvaikutteinen kipulääke, jota käytetään kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä)
- *digoksiinia* (tiettyihin sydänvaivoihin käytettävä sydänlääke)
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *klotrimatsolia, flukonatsolia, itrakonatsolia, isavukonatsolia, posakonatsolia* (sieni-infektioiden hoitoon). *Vorikonatsolia* saa käyttää vain lääkärin harkinnan mukaan.

- *rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- *tadalafilia*, *sildenafilia*, *vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *amitriptyliiniä*, *desipramiinia*, *imipramiinia*, *nortriptyliiniä*, *paroksetiinia*, *sertraliinia*, *tratsodonia* (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- *maravirokia* (HIV-infektion hoitoon)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon). Jos sinulla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa, ks. kohta ”**Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa**”
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *buspironia*, *kloratsepaattia*, *diatsepaamia*, *estatsolaamia*, *fluritsepaamia*, *tsolpideemiä*, *injektioina käytettävää midatsolaamia* (lääkkeitä unihäiriöiden ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon)
- *fentanyyliä*, *oksikodonia*, *tramadoliala* (kivun hoitoon).

Tämä ei ole täydellinen lista lääkkeistä. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle **kaikista** käyttämistäsi lääkkeistä.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Raskaana olevien naisten ei pidä käyttää REZOLSTA-valmistetta.

REZOLSTA-valmistetta saavat naiset eivät saa imettää, sillä imevälle voi aiheutua haittavaikutuksia.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa REZOLSTA-valmisteen käytön jälkeen.

REZOLSTA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Sinun on otettava REZOLSTA-valmistetta joka päivä. Tabletti otetaan aina ruokailun yhteydessä. REZOLSTA ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Syö ateria tai välipala korkeintaan 30 minuuttia ennen kuin otat REZOLSTA-annoksen. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.

- Niele tabletti kokonaisuutena jonkin juoman, esim. veden tai maidon, kanssa. Jos sinulla on vaikeuksia niellä REZOLSTA-tabletteja, kerro siitä lääkärille. Tabletti voidaan jakaa tabletinpuolittajalla. Koko annos (kumpikin puolikas) pitää ottaa heti tabletin puolittamisen jälkeen jonkin juoman, kuten veden tai maidon, kanssa.
- Ota muut REZOLSTA-valmisteen kanssa yhdistelmänä käyttämäsi HIV-lääkkeet siten kuin lääkäri on määrännyt.

Lapsiturvallisen korkin avaaminen



Muovipurkin korkki on lapsiturvallinen ja avataan seuraavasti:

- Paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja kierrä sitä samalla vastapäivään.
- Poista irti kierretty korkki.

Jos otat enemmän REZOLSTA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat ottaa REZOLSTA-valmistetta

Jos huomaat asian **12 tunnin kuluessa**, ota tabletti heti. Ota lääke aina ruoan kanssa. Jos huomaat asian **yli 12 tunnin kuluttua**, jätä annos väliin ja ota seuraavat annokset tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat REZOLSTA-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat **4 tunnin kuluessa** lääkkeen ottamisesta, ota mahdollisimman pian uusi REZOLSTA-annos ruoan kanssa. Jos oksennat **yli 4 tunnin** kuluttua lääkkeen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa uutta REZOLSTA-annosta ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

Jos olet epävarma, miten annoksen unohtumisen tai oksentamisen yhteydessä on toimittava, ota yhteyttä lääkäriin.

Älä lopeta REZOLSTA-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa

Kun hoito on aloitettu, sitä ei saa lopettaa, ellei lääkäri niin kehota.

HIV-lääkkeet voivat parantaa vointiasi. Älä lopeta REZOLSTA-valmisteen käyttöä, vaikka vointisi olisikin parempi. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista haittavaikutuksista

Maksaongelmia, jotka voivat toisinaan olla vaikeita, on raportoitu. Lääkärin pitää teettää verikokeita, ennen kuin voit aloittaa REZOLSTA-valmisteen käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkärillesi, jos havaitset maksavaivojen oireita tai merkkejä, joihin kuuluvat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, vaaleat ulosteet, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus tai oikealla puolella kylkiluiden alla tuntuva kipu, särky tai kipu ja epämukavat tuntemukset.

REZOLSTA-valmisteen yleinen haittavaikutus on ihottuma (ilmaantuu useammin, jos samanaikaisesti käytetään raltegraviiria), kutina. Ihottuma on yleensä lievää tai kohtalaista. Ihottuma saattaa olla erään harvinaisen, mutta vakavan, tilan oire, joten on tärkeää ottaa yhteys lääkäriisi, jos sinulle kehittyy ihottumaa. Lääkärisi kertoo sinulle, miten oireita voidaan hoitaa ja pitääkö sinun lopettaa REZOLSTA-hoito.

Muuna vaikea-asteisena haittavaikutuksena on todettu diabetesta enintään 1 potilaalla kymmenestä. Haimatulehdusta (pankreatiittia) on raportoitu enintään 1 potilaalla sadasta.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- ripuli, pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- allergiset reaktiot, kuten kutina
- heikentynyt ruokahalu
- poikkeavat unet
- oksentelu, vatsakipu tai vatsan turvotus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- lihaskipu
- väsymys
- poikkeavuudet verikokeiden tuloksissa, kuten joissakin maksa- tai munuaiskokeissa. Lääkäri selittää tämän sinulle.
- heikotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- infektio-oireet tai autoimmuunisairaus (elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä)
- osteonekroosi (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä)
- rintarauhasen suureneminen
- poikkeavat verikoetulokset, esimerkiksi joissakin haimakokeissa, suuri verensokeripitoisuus, poikkeava rasva-pitoisuus. Lääkäri selittää tämän sinulle.
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma (urtikaria), vaikea-asteinen ihon ja muiden kudosten (useimmiten huulten tai silmien) turpoaminen
- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- reaktio, josta käytetään nimitystä DRESS [vaikea ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turvotusta, eosinofiilien (eräiden valkosolujen) määrän lisääntymistä tai maksa-, munuais- tai keuhkovaikutuksia]
- darunaviirikiteet munuaisissa, mistä aiheutuu munuaissairaus.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon: ihottuma, joka voi kehittyä vaikea-asteiseksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi:

- ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista laajoilla kehon alueilla
- punainen ihottuma, jota peittävät pienet märkärakkulat ja joka voi levitä koko kehoon; tällaiseen ihottumaan liittyy toisinaan kuumetta.

Jotkin haittavaikutukset ovat tyypillisiä REZOLSTA-valmisteen lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

- lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihashäiriöt ovat olleet vakavia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän** kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REZOLSTA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos purkin avaamisesta on kulunut yli 6 viikkoa.

REZOLSTA ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REZOLSTA sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat darunaviiri ja kobisistaatti. Yksi tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.
- Muut aineet ovat hypromelloosi, silisifioitu mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen piidioksidi, krospovidoni ja magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste sisältää osittain hydrolysoitua polyvinyylialkoholia, titaanidioksidia (E171), polyetyleeniglykolia (makrogolia), talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteinen, pinkki, soikea tabletti, jonka toisella puolella on merkintä TG ja vastakkaisella puolella 800. 30 tablettia muovipurkissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

REZOLSTA 675 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit darunaviiri/kobisistaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat (tai lapsesi aloittaa) tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tai lapsesi voi tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla tai lapsellasi on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla (tai lapsellasi).
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta puhuttelemmme tässä yleensä vain sinua.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä REZOLSTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REZOLSTA-valmistetta
3. Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REZOLSTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä REZOLSTA on ja mihin sitä käytetään

Mitä REZOLSTA on?

REZOLSTA sisältää vaikuttavina aineina darunaviiria ja kobisistaattia.

Darunaviiri kuuluu proteaasin estäjiksi kutsuttujen HIV-lääkkeiden ryhmään, ja se vaikuttaa vähentämällä HI-viruksen määrän elimistössä hyvin vähäiseksi. Sitä käytetään kobisistaatin kanssa, joka lisää darunaviirimäärää veressä.

REZOLSTA-hoito parantaa immuunijärjestelmän (elimistön luonnollisten puolustusmekanismien) toimintaa ja vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien riskiä. REZOLSTA ei kuitenkaan paranna HIV-infektiota.

Mihin sitä käytetään?

REZOLSTA 675 mg/150 mg (darunaviiri/kobisistaatti) -valmistetta käytetään vähintään 6-vuotiaiden, vähintään 25 kg:n mutta alle 40 kg:n painoisten lasten HIV-infektion hoitoon (ks. tässä pakkausselosteessa Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan).

REZOLSTA-valmistetta pitää käyttää yhdistelmänä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat REZOLSTA-valmistetta

Älä ota REZOLSTA-valmistetta

- jos olet **allerginen** darunaviirille, kobisistaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**. Kysy asiaa lääkäriltäsi, jos et tiedä, miten vaikea maksasairautesi on. Lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

Kerro lääkärille **kaikista** käyttämästäsi lääkkeistä, mukaan lukien suun kautta, hengitettynä tai pistoksina otettavista tai iholle annosteltavista lääkkeistä.

Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

Jos käytät jotakin näistä valmisteista, pyydä lääkäriäsi vaihtamaan se johonkin toiseen lääkkeeseen.

Lääke	Käyttöaihe
<i>Alfutsosiini</i>	eturauhasen liikakasvun hoito
<i>Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, ivabradiini, kinidiini, ranolatsiini</i>	tiettyjen sydänsairauksien, kuten rytmihäiriöiden, hoito
<i>Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini</i>	kouristuskohautusten estohoito
<i>Astemitsoli tai terfenadiini</i>	allergiaoireiden hoito
<i>Kolkisiini</i> (jos sinulla on munuaisten/maksan toimintahäiriöitä)	kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoito
<i>Lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste</i>	HIV-lääke
<i>Rifampisiini</i>	joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoito
<i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini tai sertindoli</i>	psykykkisten sairauksien hoito
<i>Torajyväalkaloidit, kuten ergotamiini, dihydroergotamiini, ergometriini ja metyyliergonoviini</i>	migreenipäänsäryn hoito
<i>Sisapridi</i>	tiettyjen vatsavaivojen hoito
<i>Mäkikuisma (Hypericum perforatum)</i>	rohdoslääke, jota käytetään masennuksen hoitoon
<i>Elbasviiri/gratsopreviiri</i>	hepatiitti C -infektion hoito
<i>Lovastatiini, simvastatiini ja lomitapidi</i>	kolesterolia alentavia lääkkeitä
<i>Triatsolaami tai suun kautta otettava midatsolaami</i>	nukahtamista auttavat ja/tai ahdistuneisuutta vähentävät lääkkeet
<i>Sildenafilili</i>	keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydämen ja keuhkojen sairauden hoito. Sildenafililille on myös muita käyttötarkoituksia. Ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja REZOLSTA.
<i>Avanafiili</i>	erektiohäiriöiden hoito
<i>Tikagrelori</i>	verihirttaaleiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti
<i>Naloksegoli</i>	opioideista aiheutuvan ummetuksen hoito
<i>Dapoksetiini</i>	ennenaikaisen siemensyöksyn hoito
<i>Domperidoni</i>	pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät REZOLSTA-valmistetta.

REZOLSTA-valmistetta käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

REZOLSTA-valmistetta käyttäville henkilöille voi kehittyä ihottumaa. Ihottuma voi harvoissa tapauksissa muuttua vaikeasteiseksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Jos sinulle kehittyy ihottumaa, ota yhteyttä lääkäriin.

REZOLSTA-valmistetta ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeistä käyttävillä potilailla.

Varmista, että tarkistat seuraavat asiat ja kerrot lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on aiemmin ollut **maksasairaus**, kuten hepatiitti B tai C -infektio. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä REZOLSTA-valmisteen käytöstä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin **munuaissairaus**. Lääkäri arvioi tarkoin, voitko käyttää REZOLSTA-hoitoa.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. REZOLSTA saattaa suurentaa verensokeriarvoja.
- Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitään **infektion merkkejä** (esimerkiksi suurentuneet imusolmukkeet tai kuume). Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin esiintynyt heikentyneen immuunijärjestelmän vuoksi epätavallisia infektioita (opportunistisia infektioita), voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.
- Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös **autoimmuunisairauksia** (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita, kuten lihaskuumeita, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jotta sinulle voidaan antaa asianmukaista hoitoa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. REZOLSTA saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- Kerro lääkärille, jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- Kerro lääkärille, jos havaitset mitään **lihaksiin tai luustoon liittyviä ongelmia**. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Tällainen saattaa olla todennäköisempää pitkäkestoisen HIV-hoidon, immuunijärjestelmän vaikea-asteisemmän vaurioitumisen, ylipainon, alkoholin käytön tai kortikosteroideiksi kutsuttujen lääkkeiden käytön yhteydessä. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille tai alle 25 kilogramman painoisille lapsille.

REZOLSTA-valmistetta on saatavana myös 800 mg:n/150 mg:n tabletteina nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg (ks. erillinen REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteisiä tabletteja koskeva pakkausseloste).

Muut lääkevalmisteet ja REZOLSTA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** REZOLSTA-valmisteen kanssa. Nämä luetellaan edellä kohdassa ”**Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa.**”

REZOLSTA-valmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten viruslääkkeiden kanssa, jotka sisältävät niiden vaikutusta tehostavaa ainetta tai joiden vaikutusta pitää tehostaa jollakin toisella viruslääkkeellä. Joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan. Kerro siis aina lääkärillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärin ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

REZOLSTA-valmisteen vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista.

Kerro lääkärille, jos käytät

- *bosentaania* (sydäntaudin hoitoon)

- *deksametasonia* (injektioina) (kortikosteroidi)
- *efavirensiä, etraviriinia, nevirapiinia* (HIV-infektion hoitoon)
- *rifapentiiniä, rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon).

Muiden lääkkeiden vaikutukset saattavat muuttua, jos otat REZOLSTA-valmistetta, ja lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita. Kerro lääkärille, jos käytät

- *amlodipiinia, karvedilolia, diltiatseemia, disopyramidia, felodipiinia, flekainidia, lidokaiinia, metoprololia, meksiletiiniä, nikardipiinia, nifedipiiniä, propafenonia, timololia, verapamiilia* (sydäntaudin hoitoon), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus voi voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä
- *apiksabaania, dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, rivaroksabaania, varfariinia, klopidoogreelia* (veren hyytymisen vähentämiseen), koska niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset voivat muuttua
- *klonatsepaamia* (epileptisten kohtausten estämiseen)
- estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. REZOLSTA saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyliestradiolia/drospirenonia*. REZOLSTA saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneiden kaliumpitoisuuksien riskiä.
- *atorvastatiinia, fluvastatiinia, pitavastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesteroliarvojen alentamiseen). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkäri arvioi, mikä kolesteroliarvoja alentava hoito sopii parhaiten juuri sinun tilanteeseesi.
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), koska näiden lääkkeiden hoitovaikutus saattaa voimistua tai haittavaikutukset lisääntyä
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, ihon, silmien, nivelten ja lihasten tulehdustilojen sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Nämä lääkkeet otetaan yleensä suun kautta, hengitettynä tai pistoksena tai ne annostellaan iholle. Jos muita vaihtoehtoja ei voi käyttää, näitä lääkkeitä tulee käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärisi on seurattava tilaasi huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
- *buprenorfiinia/naloksonia, metadonia* (lääkkeitä opioidiriippuvuuden hoitoon)
- *salmeterolia* (astman hoitoon)
- *artemeetteriä/lumefantriinia* (malarian hoitoon käytettävä yhdistelmävalmiste)
- *dasatinibia, irinotekaani, nilotinibia, vinblastiinia, vinkristiiniä* (syöpälääkkeitä)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia* (unihäiriöiden tai ahdistuneisuuden hoitoon)
- *sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydämen ja keuhkojen sairauden hoitoon)
- *glekapreviiria/pibrentasviiria* (hepatiitti C -infektion hoitoon)
- *fesoterodiini, solifenasiini* (urologisten häiriöiden hoitoon).

Lääkärisi saattaa määrätä lisäverikokeita, ja joidenkin lääkkeiden annostusta pitää ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö REZOLSTA-valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai REZOLSTA-valmisteen hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkärille, jos käytät

- *dabigatraanieteksilaattia, edoksabaania, varfariinia* (veren hyytymisen vähentämiseen)
- *alfentaniliä* (injektioina käytettävä voimakas, lyhytvaikutteinen kipulääke, jota käytetään kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä)
- *digoksiinia* (tiettyihin sydänvaivoihin käytettävä sydänlääke)
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *klotrimatsolia, flukonatsolia, itrakonatsolia, isavukonatsolia, posakonatsolia* (sieni-infektioiden hoitoon). *Vorikonatsolia* saa käyttää vain lääkärin harkinnan mukaan.
- *rifabutiinia* (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- *tadalafilia, sildenafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)

- *amitriptyliiniä, desipramiinia, imipramiinia, nortriptyliiniä, paroksetiinia, sertraliinia, tratsodonia* (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)
- *maravirokia* (HIV-infektion hoitoon)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon). Jos sinulla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa, ks. kohta ”**Älä käytä REZOLSTA-valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa**”
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *buspironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, tsolpideemiä, injektioina käytettävää midatsolaamia* (lääkkeitä unihäiriöiden ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon)
- *fentanyyliä, oksikodonia, tramadoliala* (kivun hoitoon).

Tämä ei ole täydellinen lista lääkkeistä. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle **kaikista** käyttämistäsi lääkkeistä.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Raskaana olevien naisten ei pidä käyttää REZOLSTA-valmistetta.

REZOLSTA-valmistetta saavat naiset eivät saa imettää, sillä imeväselle voi aiheutua haittavaikutuksia.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa REZOLSTA-valmisteen käytön jälkeen.

REZOLSTA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten REZOLSTA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Sinun on otettava REZOLSTA-valmistetta joka päivä. Tabletti otetaan aina ruokailun yhteydessä. REZOLSTA ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Syö ateria tai välipala korkeintaan 30 minuuttia ennen kuin otat REZOLSTA-annoksen. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.

- Niele tabletti kokonaisuutena jonkin juoman, esim. veden tai maidon, kanssa. Jos sinulla on vaikeuksia niellä REZOLSTA-tabletteja, kerro siitä lääkärille. Jakourteellinen tabletti voidaan jakaa käsin kahteen osaan. Jakouurre on tarkoitettu vain tabletin puolittamiseen. Koko annos (kumpikin osa) pitää niellä heti, jotta saadaan täysi annos.
- Ota muut REZOLSTA-valmisteen kanssa yhdistelmänä käyttämäsi HIV-lääkkeet siten kuin lääkäri on määrännyt.

Lapsiturvallisen korkin avaaminen



Muovipurkin korkki on lapsiturvallinen ja avataan seuraavasti:

- Paina muovista kierrekorkkia alaspäin ja kierrä sitä samalla vastapäivään.
- Poista irti kierretty korkki.

Jos otat enemmän REZOLSTA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat ottaa REZOLSTA-valmistetta

Jos huomaat asian **12 tunnin kuluessa**, ota tabletti heti. Ota lääke aina ruoan kanssa. Jos huomaat asian **yli 12 tunnin kuluttua**, jätä annos väliin ja ota seuraavat annokset tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat REZOLSTA-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos oksennat **4 tunnin kuluessa** lääkkeen ottamisesta, ota mahdollisimman pian uusi REZOLSTA-annos ruoan kanssa. Jos oksennat **yli 4 tunnin** kuluttua lääkkeen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa uutta REZOLSTA-annosta ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

Jos olet epävarma, miten annoksen unohtumisen tai oksentamisen yhteydessä on toimittava, ota yhteyttä lääkäriin.

Älä lopeta REZOLSTA-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa

Kun hoito on aloitettu, sitä ei saa lopettaa, ellei lääkäri niin kehota.

HIV-lääkkeet voivat parantaa vointiasi. Älä lopeta REZOLSTA-valmisteen käyttöä, vaikka vointisi olisikin parempi. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista haittavaikutuksista

Maksaongelmia, jotka voivat toisinaan olla vaikeita, on raportoitu. Lääkärin pitää teettää verikokeita, ennen kuin voit aloittaa REZOLSTA-valmisteen käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkärillesi, jos havaitset maksavaivojen oireita tai merkkejä, joihin kuuluvat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, vaaleat ulosteet, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus tai oikealla puolella kylkiluiden alla tuntuva kipu, särky tai kipu ja epämukavat tuntemukset.

REZOLSTA-valmisteen yleinen haittavaikutus on ihottuma (ilmaantuu useammin, jos samanaikaisesti käytetään raltegraviiria), kutina. Ihottuma on yleensä lievää tai kohtalaista. Ihottuma saattaa olla erään harvinaisen, mutta vakavan, tilan oire, joten on tärkeää ottaa yhteys lääkäriisi, jos sinulle kehittyy ihottumaa. Lääkärisi kertoo sinulle, miten oireita voidaan hoitaa ja pitääkö sinun lopettaa REZOLSTA-hoito.

Muuna vaikea-asteisena haittavaikutuksena on todettu diabetesta enintään 1 potilaalla kymmenestä. Haimatulehdusta (pankreatiittia) on raportoitu enintään 1 potilaalla sadasta.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- ripuli, pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- allergiset reaktiot, kuten kutina
- heikentynyt ruokahalu
- poikkeavat unet
- oksentelu, vatsakipu tai vatsan turvotus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- lihaskipu
- väsymys
- poikkeavuudet verikokeiden tuloksissa, kuten joissakin maksa- tai munuaiskokeissa. Lääkäri selittää tämän sinulle.
- heikotus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- infektion tai autoimmuunisairauden oireet (elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä)
- osteonekroosi (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä)
- rintarauhasen suureneminen
- poikkeavat verikoetulokset, esimerkiksi joissakin haimakokeissa, suuri verensokeripitoisuus, poikkeava rasvapitoisuus. Lääkäri selittää tämän sinulle.
- allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma (urtikaria), vaikea-asteinen ihon ja muiden kudosten (useimmiten huulten tai silmien) turpoaminen
- vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- reaktio, josta käytetään nimitystä DRESS [vaikea ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turvotusta, eosinofiilien (eräiden valkosolujen) määrän lisääntymistä tai maksa-, munuais- tai keuhkovaikutuksia]
- darunaviirikiteet munuaisissa, mistä aiheutuu munuaissairaus.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon: ihottuma, joka voi kehittyä vaikea-asteiseksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi:

- ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista laajoilla kehon alueilla
- punainen ihottuma, jota peittävät pienet märkärakkulat ja joka voi levitä koko kehoon; tällaiseen ihottumaan liittyy toisinaan kuumetta.

Jotkin haittavaikutukset ovat tyypillisiä REZOLSTA-valmisteen lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

- lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihashäiriöt ovat olleet vakavia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän** kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. REZOLSTA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos purkin avaamisesta on kulunut yli 8 viikkoa.

REZOLSTA ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä REZOLSTA sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat darunaviiri ja kobisistaatti. Yksi tabletti sisältää 675 mg darunaviiria (etanolaattina) ja 150 mg kobisistaattia.
- Muut aineet ovat kolloidinen piidioksidi, selluloosa (mikrokiteinen), kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste sisältää keltaista rautaoksidia (E172), mustaa rautaoksidia (E172), polyetyleeniglykolia (makrogolia), polyvinyylialkoholia (osittain hydrolysoitua), talkkia ja titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vihreä tai tummanvihreä, soikea, jakourteellinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 675 ja vastakkaisella puolella TG.
30 tablettia muovipurkissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.