

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

REZOLSTA 800 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

REZOLSTA on tarkoitettu aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg:n painoisille) käytettäväksi yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1-infektion) hoitoon.

Genotyypitestauksen 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

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg:n painoisille nuorille suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

*Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa*

Suositusannos on yksi REZOLSTA-kalvopäällysteinen 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  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ , potilas voi ottaa yhden REZOLSTA-kalvopäällysteisen 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-genotyypitestausta ei ole saatavissa, joten tällöin pitää käyttää muuta antiretrovirushoitoa. Ks. annostustiedot näiden muiden antiretroviruslääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoista.

*Ohjeet, jos annos unohtuu*

Jos REZOLSTA-annos myöhästyy alle 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty REZOLSTA-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 REZOLSTA-annosta ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät 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 sukkinuotamuoto) tai adefoviiridipivoksiili) vaatii annoksen muuttamista glomerulussuodosnopeuden mukaan (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Koska kobisistaatti ja darunaviiri eliminoiduvat 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 potilaille, joten tälle potilasryhmälle ei voida antaa suosituksia (ks. kohta 5.2).

Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### *Pediatriset potilaat*

REZOLSTA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 3–11 vuoden ikäisten tai < 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Tietoja ei ole saatavilla. REZOLSTA-valmistetta ei pidä käyttää alle 3 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

REZOLSTA-valmisteen raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Siksi REZOLSTA-hoitoa 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. Jos potilas ei kykene nielemään kokonaista tablettia, REZOLSTA voidaan jakaa kahteen osaan tabletinpuolittajalla. Koko annos pitää ottaa heti tabletin puolittamisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan REZOLSTA 30 minuutin kuluessa aterioinnin päättymisestä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Samanaikainen hoito voimakkailta CYP3A:n indusoijilla, kuten alla luetelluilla lääkevalmisteilla, koska terapeutinen vaikutus saattaa hävitä (ks. kohta 4.5):

- karbamatsipiini, 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
- naloksegoli
- 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**

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

Darunaviiri sitoutuu ensisijaisesti happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin. Tähän proteiiniin sitoutuminen riippuu lääkeaineen pitoisuudesta, mikä viittaa sitoutumisen saturoitumiseen. Tästä syystä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että darunaviiri syrjäyttäisi proteiineista happamaan  $\alpha_1$ -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 darunaviiri-resistenssiin 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. Darunaviiri-altistuksen huomattava pieneneminen saattaa johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja lisätä riskiä, että HIV-infektio siirtyy äidistä lapseen. REZOLSTA-hoitoa ei siksi 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 kliinisen 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 nekrolyysiä 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 kliinisen 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 laboratoriotestit ennen hoidon aloittamista REZOLSTA-valmisteella, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten REZOLSTA-hoitokuukausien aikana, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos REZOLSTA-hoitoa saavalle potilaalle 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*

REZOLSTA-valmisteen, darunaviirin 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. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili (fumaraatti-, fosfaatti- tai sukkinuotamuoto) 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 merkittävässä määrin hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

##### *Hemofiliapotilaat*

HIV-proteasiinin estäjähoitoa saaneilla tyyppin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja ihohematomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyttymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista HIV-proteasiinin 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 opportunistipatogeenia 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. Kliinisisissä 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 ilmaantua 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 indusoiija. 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.

## Pediatriiset potilaat

REZOLSTA-valmisteen käyttöä (3–11-vuotiaille) pediatriisille potilaille ei suositella. REZOLSTA-valmistetta ei saa antaa alle 3-vuotiaille pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

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 pieniannoksen 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 luetellaan 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 pieniannoksisella ritonaviirilla tehostetun darunaviirin suosituksista. Ks. lisätietoja PREZISTAn valmisteyhteenvedosta.

Alla 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.

<b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>		
<b>Esimerkkejä lääkevalmisteista terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>	<b>Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<i>Integraasientsyymien 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 käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta ja didanosiiinia voidaan käyttää ilman annosmuutoksia. Jos didanosiiinia ja REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti, didanosiiini 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.
<b><i>Ei-HIV-nukleosidi/-nukleotidirakenteiset käänteisopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b>		
Efavirentsi	Efavirentsin oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella pienentävän darunaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n induktio)	REZOLSTA-valmisteen ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.  Tämä suositus poikkeaa ritonaviriilla 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 ritonaviriilla 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 ritonaviriilla 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.
<b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>		
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 valmiste- yhteenvedosta.

<b>α1-ADRENORESEPTORIANTAGONISTIT</b>		
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).
<b>ANESTESIA-AINEET</b>		
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.
<b>ANTASIDIT</b>		
Alumiini-/magnesiumhydroksidi Kalsiumkarbonaatti	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistetta ja antasideja voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systemisesti käytettynä) Meksiletiini Propafenoni  Amiodaroni Bepридиili 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 klinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		
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.

<b>ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b>		
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.
Dabigatraanieteksilaaatti Edoksabaani	dabigatraanieteksilaaatti (150 mg): <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800/150 mg) kerta-annos:</u> dabigatraani AUC ↑ 164 % dabigatraani C <sub>max</sub> ↑ 164 %  <u>darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä (800/150 mg) kerran vuorokaudessa:</u> dabigatraani AUC ↑ 88 % dabigatraani C <sub>max</sub> ↑ 99 %	Kliininen seuranta ja annoksen pienentäminen ovat tarpeen, kun REZOLSTA-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suoraa antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanieteksilaaattia 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 pienentää 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.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
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 seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistettä käytetään samanaikaisesti klonatsepaamin kanssa.

<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
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)	
<b>DIABETESLÄÄKKEET</b>		
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.
<b>ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET</b>		
Domperidoni	Ei tutkittu.	REZOLSTA-valmisteen ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
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.

<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		
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).
<b>MALARIALÄÄKKEET</b>		
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.
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		
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.

<b>ANTINEOPLASTISET LÄÄKEAINEET</b>		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi Irinotekaani</p>	<p>REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan antineoplastisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>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 irinotekaaniin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
<p>Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini</p> <p>Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli Ketiapiini</p>	<p>REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan neuroleptien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n estyminen)</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistettä 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).</p>
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
<p>Karvediloli Metoprololi Timololi</p>	<p>REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistettä käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa, ja pienempää beetasalpaajien annosta pitää harkita.</p>
<b>KALSIUMKANAVAN SALPAAJAT</b>		
<p>Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili</p>	<p>REZOLSTA-valmisteen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden kalsiumkanavan salpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)</p>	<p>Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti REZOLSTA-valmisteen kanssa, terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia suositellaan seuraamaan kliinisesti.</p>

<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		
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.
<b>ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT</b>		
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.
<b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b>		
<i>NS3-4A-proteaaasin 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.



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

<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
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 sinustakyardia.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Buprenorfiini/naloksoni	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentaa buprenorfiinin ja/tai norbuprenorfiinin pitoisuuksia plasmassa.	Buprenorfiinannosta 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.
Fentanyyli 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.
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Drospirenoni (3 mg kerran vuorokaudessa)	drospirenoni AUC ↑ 58 % drospirenoni C <sub>max</sub> ↑ 15 % drospirenoni C <sub>min</sub> ei tutkittu	Jos REZOLSTA-hoidon aikana käytetään estrogeenipohjaisia ehkäisy menetelmiä, käyttöön suositellaan vaihtoehtoista 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.
Etinyyliestradioli (0,02 mg kerran vuorokaudessa)	etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 14 % etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ei tutkittu	
Noretisteroni	REZOLSTA saattaa sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella muuttaa noretisteronin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen, UGT:n/SULT:n induktio)	
<b>OPIOIDIANTAGONISTI</b>		
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 vardenafiilikerta-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.
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Dekslansopratsoli Esomepratsoli Lansopratsoli Omepratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli	Mekanismiin liittyviä yhteisvaikutuksia ei teoreettisen arvion perusteella oletettavasti esiinny.	REZOLSTA-valmistettä voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

<b>SEDATIIVISET LÄÄKKEET/UNILÄÄKKEET</b>		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Midatsolaami (parenteraalisesti käytettynä) Tsolpideemi          Midatsolaami (suun kautta) Triatsolaami	REZOLSTA-valmisteeseen oletetaan sen ominaisuuksien teoreettisen arvion perusteella suurentavan näiden sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden kanssa, ja pienempää sedatiivisten lääkkeiden/unilääkkeiden annosta pitää harkita.  Parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja REZOLSTA-valmisteen samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.  Jos REZOLSTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin kanssa, tämän on tapahduttava tehohoitoyksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen hoito ovat mahdollisia. Midatsolaamiannoksen säätämistä pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin yksi kerta-annos.  Suun kautta otettavan midatsolaamin tai triatsolaamin ja REZOLSTA-valmisteen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
<b>ENNENAIIKAISEN SIEMENSYÖKSYN HOITO</b>		
Dapoksetiini	Ei tutkittu.	REZOLSTA-valmisteen ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
<b>UROLOGISET LÄÄKKEET</b>		
Fesoterodiini Solifenasiini	Ei tutkittu.	Käytettävä varoen. Potilasta pitää tarkkailla fesoterodiiniin tai solifenasiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi. Fesoterodiinin tai solifenasiinin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetus**

##### Raskaus

Darunaviirin ja kobisistaatin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohta 5.2), mihin saattaa liittyä lisääntynyt hoidon epäonnistumisen riski ja lisääntynyt riski, että HIV-infektio siirtyy lapseen. REZOLSTA-hoitoa ei pidä aloittaa 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, erittyykö darunaviiri tai kobisistaatti ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että kobisistaatti erittyy rintamaitoon. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi REZOLSTA-valmistetta saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä missään tilanteissa.

### 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 immunitetin 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 immunitetin 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 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).

### Aikuisilla potilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmäkäytössä esiintyneet haittavaikutukset

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Esiintyvyys</b>	
<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 maksaentsyymi-arvot
melko harvinainen	hepatiitti* sytolyttinen hepatiitti*
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
hyvin yleinen	ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti)
yleinen	kutina
melko harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>#</sup> , 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>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	väsytys, 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, emtrisitabiinin 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).

### 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*

Kreatiinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rbdomyolyysia on raportoitu HIV-proteasain estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymein 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 immunitetin 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 proteasain 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 (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) tai joilla oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR: 50–79 ml/min, n = 18). Cockcroft–Gaultin kaavalla lasketun glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR<sub>CG</sub>) muutos lähtötilanteesta havaittiin 7 päivän kuluessa kobisistaattiannosten 150 mg annon aloittamisesta tutkittaville, joiden munuaisten toiminta oli normaali (-9,9  $\pm$  13,1 ml/min) tai jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (-11,9  $\pm$  7,0 ml/min). eGFR<sub>CG</sub>-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<sub>CG</sub>-arvon pieneneminen, mikä pysyi vakaana viikkoon 48 saakka. eGFR<sub>CG</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 2 oli -9,6 ml/min, ja viikolla 48 se oli -9,6 ml/min. Vaiheen III tutkimuksen TMC114FD2HTX3001 REZOLSTA-ryhmässä eGFR<sub>CG</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli -11,1 ml/min ja eGFR<sub>cystatin C</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 48 oli +2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ks. lisätietoja kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

### Pediatriset potilaat

REZOLSTA-valmisteen aineosien turvallisuutta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa nuorilla, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja jotka painoivat vähintään 40 kg (tutkimus GS-US-216-0128 aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli virologinen suppressio, N = 7). Tässä tutkimuksessa nuorista tutkittavista tehdyissä turvallisuusanalyysissä ei tunnistettu uusia turvahuolia darunaviirin ja kobisistaatin 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA



## 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 darunaviiri-oraaliliuosta ja jopa 1600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

REZOLSTA-yliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastaläkettä. REZOLSTA-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: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR14

#### Vaikutusmekanismi

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

Kobisistaatti on CYP3A-alaryhmän 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 mononukleaarisoluiissa 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-alatyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alatyypin 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  $\mu M$ :sta  $> 100 \mu M$ :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 resistenssi-profiili 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 darunaviiri-resistenssiin 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 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.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kob isistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa N = 295	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/kob isistaatti 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 genotyypitiedot viittasivat mutaatioiden <sup>c</sup> 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 fenotyypitiedot viittasivat herkkyden heikentymiseen proteaasin estäjille päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna <sup>d</sup> , 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

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

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

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

<sup>d</sup> Tutkimuksen GS-US-216-0130 lähtötilanteen fenotyypitietoja 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 darunaviiriin 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 darunaviiriä 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  $\geq 1000$  kopiota/ml. Seuraavassa taulukossa esitetään GS-US-216-130-tutkimuksen 48 viikon tehon tietojen analyysi:

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

<sup>a</sup> Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

<sup>b</sup> 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 esitetään TMC114FD2HTX3001-tutkimuksessa darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää saaneen ryhmän 48 viikon hoidon tehoa koskevat tiedot:

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

<sup>a</sup> Laskelmat perustuivat Snapshot-algoritmiin.

<sup>b</sup> 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 analyyseihin. Tutkimuksessa kerran vuorokaudessa otettava 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 esitetään tehotiedot ARTEMIS-tutkimuksen 48 viikon ja 96 viikon tietojen perusteella tehdystä analyysistä.

ARTEMIS						
	Viikko 48 <sup>a</sup>			Viikko 96 <sup>b</sup>		
<i>Hoitotulokset</i>	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 <sup>c</sup> Kaikki potilaat	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen CD4+- soluarvo < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen CD4+- soluarvo ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
CD4+- solumäärän muutoksen mediaani lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Tiedot perustuvat viikon 48 kohdalla tehtyihin analyyseihin.

<sup>b</sup> Tiedot perustuvat viikon 96 kohdalla tehtyihin analyyseihin.

<sup>c</sup> Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

<sup>d</sup> Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon.

<sup>e</sup> 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 tehdyt 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 genotyypiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiriresistenssiin 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). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymien estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

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 <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (kopiota/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Lähtötilanteen CD4+- soluarvo (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
HIV-1-alatyypit			
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 <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

<sup>b</sup> Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon.

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

<sup>d</sup> Keskiarvojen erot

<sup>e</sup> 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 darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on ≥ 100 000 kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypit on muu kuin B, on vähän tietoja.

### Pediatriset potilaat

Aikuisilla tehdyt tutkimukset sekä tutkimus GS-US-216-0128, jossa REZOLSTA-valmisteen aineosia tutkittiin HIV-1-infektiota sairastavilla nuorilla, tukevat REZOLSTA-valmisteen käyttöä nuorille potilaille, jotka ovat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja painavat vähintään 40 kg. Lisätietoja tämän tueksi, ks. darunaviirin ja kobisistaatin valmisteyhteenveto.

Avoimessa vaiheen II/III tutkimuksessa GS-US-216-0128 selvitettiin 800 mg:n darunaviiriannosten ja 150 mg:n kobisistaattiannosten (erillisinä tabletteina otettuna) sekä vähintään kahden NRTI-lääkkeen tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa seitsemällä HIV-1-infektiota sairastavalla aiemmin hoitoa saaneella nuorella, joilla oli virologinen suppressio (ks. kohta 5.2). Potilaat saivat säännöllistä antiretrovirushoitoa (vähintään 3 kuukauden ajan), joka koostui darunaviirista ja ritonaviirista sekä niiden kanssa yhdistelmänä käytetyistä kahdesta NRTI-lääkkeestä. Potilaat siirtyivät

ritonavirihoitosta 150 mg:n kobisistaattiannoksiin kerran päivässä ja jatkoivat darunaviirin (N = 7) ja kahden NRTI-lääkkeen käyttöä.

<b>Virologinen hoitotulos viikolla 48 nuorilla, jotka olivat saaneet aiemmin antiretrovirus hoitoa ja joilla oli virologinen suppressio</b>	
<b>GS-US-216-0128</b>	
<b>Hoitotulokset viikolla 48</b>	<b>Darunaviiri/kobisistaatti + vähintään 2 NRTI-lääkettä (N = 7)</b>
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml FDA:n Snapshot-menetelmällä	85,7 % (6)
CD4+-solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (mediaani) <sup>a</sup>	-6,1 %
CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (mediaani) <sup>a</sup>	-342 solua/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Puuttuvia tietoja ei korvattu (havainnointitiedot).

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Darunaviirialtistuksen osoitettiin biologista hyötyosuutta koskeneessa tutkimuksessa olevan terveillä tutkittavilla verrannollinen REZOLSTA-hoidossa ja darunaviirin ja ritonaviriin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa käytettynä sekä vakaassa tilassa että ruokailun jälkeen.

Bioekvivalenssi REZOLSTA-valmisteen ja erillisinä valmisteina annoksina 800/150 mg käytetyn darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän välillä varmistettiin terveillä tutkittavilla sekä ruokailun jälkeen että paastotilassa.

### Imeytyminen

#### *Darunaviiri*

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

Darunaviiri imeytyi nopeasti, kun REZOLSTA-valmistetta annettiin suun kautta terveille vapaaehtoisille. Darunaviirin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kobistaatin 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  $\alpha_1$ -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 ritonaviriä 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-isoentsyymin vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % verenkierrassa todetusta plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia. Pieniä määriä metaboliitteja havaitaan virtsassa ja ulosteessa eikä niillä ole vaikutusta kobisistaatin tuottamaan CYP3A:n estoon.

## Eliminaatio

### *Darunaviiri*

<sup>14</sup>C-darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 % <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 altistuksessa ei ollut kliinisesti oleellisia eroja. 800 mg:n darunaviiriannosten ja 150 mg:n kobisistaattiannosten yhdistelmän farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla on tutkittu lisäksi seitsemällä nuorella, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18 vuoteen, painoivat vähintään 40 kg ja saivat tutkimuksessa GS-US-216-0128 yhdistelmänä 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia. Nuorten altistuksen geometriset keskiarvot (AUC<sub>tau</sub>) olivat darunaviirin osalta samankaltaiset ja kobisistaatin osalta 19 % suuremmat verrattuna altistuksiin aikuisilla, jotka saivat tutkimuksessa GS-US-216-0130 yhdistelmänä 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia. Kobisistaatin osalta havaittua eroa ei katsottu kliinisesti oleelliseksi.



	<b>Aikuiset tutkimuksessa GS-US-216-0130, viikko 24 (viitearvo)<sup>a</sup>, keskiarvo (variaatiokerroin, %) GLSM</b>	<b>Nuoret tutkimuksessa GS-US-216-0128, päivä 10 (testi)<sup>b</sup>, keskiarvo (variaatiokerroin, %) GLSM</b>	<b>GLSM-suhde (90 %:n luottamusväli) (testi/viitearvo)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Darunaviirin farmakokineettinen parametri</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79–1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83–1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34–1,48)
<b>Kobisistaatin farmakokineettinen parametri</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95–1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00–1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51–3,22)

GLSM = pienimmän neliösumman geometrinen keskiarvo (geometric least squares means)

<sup>a</sup> Viikon 24 intensiiviset farmakokineettiset tiedot tutkittavista, jotka saivat 800 mg darunaviiria + 150 mg kobisistaattia.

<sup>b</sup> Päivän 10 intensiiviset farmakokineettiset tiedot tutkittavista, jotka saivat 800 mg darunaviiria + 150 mg kobisistaattia.

<sup>c</sup> AUC<sub>tau</sub>- ja C<sub>tau</sub>-arvojen N = 59.

<sup>d</sup> Annosta edeltävää (0 tuntia) pitoisuutta käytettiin GS-US-216-0128-tutkimuksessa 24 tunnin kohdalla AUC<sub>tau</sub>- ja C<sub>tau</sub>-arvojen estimoinnissa pitoisuuden korvikemuuttujana.

<sup>e</sup> GS-US-216-0130-tutkimuksessa C<sub>tau</sub>-arvon pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon N = 57 ja GS-US-216-0128-tutkimuksessa C<sub>tau</sub>-arvon pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon N = 5.

### Iäkkäät potilaat

#### *Darunaviiri*

Tästä potilasryhmästä on vähän tietoja 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*

<sup>14</sup>C-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massatasetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta erittyi 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-infektioituneilla 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 eliminoituu 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

REZOLSTA-valmisteen 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. jäljempänä).

<b>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</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 7)</b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 6)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 6)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C <sub>min</sub> , 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<sub>max</sub> oli 50 %, AUC<sub>24h</sub> 63 % ja C<sub>min</sub> 83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kolmannella raskauskolmanneksella kobisistaatin C<sub>max</sub> oli 27 %, AUC<sub>24h</sub> 49 % ja C<sub>min</sub> 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 aktivoituneen osittaisen trombotiian ajan pitenemistä.

Muutoksia todettiin maksassa (hepatosyyttien hypertrofia, vakuolisaatio, maksaentsyymiarvojen nousu) ja kilpirauhasessa (follikulaarinen hypertrofia). Rotalla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä lisäsi hieman punasoluparametreihin, maksaan ja kilpirauhaseseen kohdistuvia vaikutuksia ja haiman saarekesolujen fibroosin ilmaantuvuutta (vain uroksilla) pelkkään darunaviirihoitoon verrattuna. Koiralla ei todettu merkittäviä toksisuuslöydöksiä eikä kohde-elimien, kun darunaviiri-altistus 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 viivästyivät 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 poikasten altistui vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuille 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. Keskenkasvuilla 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 naarilla 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**

#### Tabletin ydin

Hypromelloosi  
Kolloidinen piidioksidi

Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi  
Talkki  
Rautaoksidi, punainen  
Rautaoksidi, musta

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
6 viikkoa purkin avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Valkoinen suurtiheypolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa 30 tablettia ja joka on suljettu polypropeenista valmistetulla turvasulkimella (PP-suljin) ja induktiosinettiivisteellä.  
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)**

EU/1/14/967/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05/2022

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