

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

**Darunavir Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg darunaviiria.

**Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 2,592 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

**Darunavir Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Valkoinen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä "75" toisella puolella ja toiselta puolelta sileä. Mitat noin 8,6 mm x 4,6 mm.

**Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
Oranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä "600" toisella puolella ja toiselta puolelta sileä. Mitat noin 20,1 mm x 10,1 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa ihmisen immuunikatovirusinfektiopotilaiden (HIV-1) hoitoon.

Darunavir Sandoz -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen (ks. kohta 4.2):

- HIV-1-infektion hoitoon aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneille aikuispotilaille, mukaan lukien potilaat, joille on jo kokeiltu useita eri hoitovaihtoehtoja
- HIV-1-infektion hoitoon vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille.

Jos potilaalle harkitaan Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, potilaan hoitohistoriaa ja eri HIV-lääkkeisiin liittyviä mutaatioprofiileja on pohdittava perusteellisesti. Potilaan hoitohistorian ja (mahdollisuuksien mukaan) geno- tai fenotyypin perustuvan resistenssimäärityksen on ohjattava Darunavir Sandozin käyttöä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-infektion hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Kun Darunavir Sandoz -hoito on aloitettu, potilasta on neuvottava olemaan muuttamatta annosta, lääkemuotoa taikeskeyttämättä hoitoa keskustelematta asiasta terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Annostus

Darunavir Sandozin kanssa otetaan aina suun kautta pieni annos ritonaviiria, joka tehostaa sen farmakokinetiikkaa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä ritonaviirin valmisteyhteenvedoon tulee tutustua ennen Darunavir Sandoz-hoidon aloittamista.

*Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

Suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen kanssa otetaan 100 mg:n ritonaviiriannos kahdesti vuorokaudessa, ja yhdistelmä otetaan ruoan kanssa. Darunavir Sandoz 75 mg –tabletteja voidaan käyttää kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n annoksen muodostamiseen.

75 mg:n tabletteja voidaan käyttää suositusannoksen muodostamiseen, jos potilas saattaa olla yliherkkä tietyille väriaineille tai hänellä on vaikeuksia niellä 300 mg:n tai 600 mg:n tabletteja.

800 mg:n annosta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä voidaan käyttää aiemmin antiretroviruslääkitystä saaneelle potilaalle, jolla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja jonka plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. 400 mg ja 800 mg darunaviiri-tablettien valmisteyhteenvedo).

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

*Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa*

Katso tällaisten potilaiden annossuositukset 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedosta.

*Pediatriset (3–17-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset) potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa*

Seuraavassa taulukossa esitetään darunaviirin ja ritonaviirin painoon perustuva annostus pediatrisille potilaille.

<b>darunaviiritablettien ja ritonaviirin<sup>a</sup> annossuositukset (3–17-vuotiaille) pediatrisille potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa</b>	
<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>
$\geq 15$ kg – < 30 kg	600 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa
$\geq 30$ kg – < 40 kg	675 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa
$\geq 40$ kg	800 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa

<sup>a</sup> ritonaviiriannos: 80 mg/ml

*Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet lapsipotilaat (3–17-vuotiaat ja vähintään 15 kg:n painoiset)*

Yleensä suositellaan Darunavir Sandozia kahdesti päivässä ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saanut potilas voi ottaa Darunavir Sandozia yhdistelmänä ritonaviirin kanssa kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä, jos hänellä ei ole esiintynyt darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja jos plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+ solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ .

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

Seuraavassa taulukossa esitetään darunaviirin ja ritonaviirin painoon perustuva annostus pediatrisille potilaille. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin suositusannos ei saa ylittää aikuisten suositusannosta (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa).

<b>Darunaviiritablettien ja ritonaviirin<sup>a</sup> annossuositukset aiemmin hoitoa saaneille (3–17-vuotiaille) pediatrisille potilaille</b>		
<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>	<b>Annos (kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>

≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	450 mg darunaviiria ja 60 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 40 kg	800 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa

<sup>a</sup> ritonaviiri-oraaliliuoksen kanssa: 80 mg/ml

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneille pediatriksille potilaille suositellaan tekemään HIV-genotyyppitestaus. Jos HIV-genotyyppitestauksen tekeminen ei ole mahdollista, Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmä suositellaan ottamaan kerran vuorokaudessa, jos pediatriksen potilas ei ole aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä, ja lääkitys suositellaan ottamaan kahdesti vuorokaudessa, jos pediatriksen potilas on aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä.

Darunavir Sandozin suositusannoksen muodostaminen vain 75 mg:n ja 150 mg:n tabletteja käyttämällä voi olla tarkoituksenmukaista silloin, kun potilas saattaa olla yliherkkä tietyille väriaineille.

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

Jos Darunavir Sandoz- ja/tai ritonaviiriannos myöhästyy alle 6 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty Darunavir Sandoz- ja ritonaviiriannos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annos myöhästyy yli 6 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, unohtunut annos tulee jättää väliin ja potilaan tulee jatkaa tavanomaisen annostusaikataulun noudattamista.

Nämä ohjeet perustuvat darunaviirin puoliintumisaikaan (15 tuntia ritonaviirin yhteydessä) ja suositeltuun annosväliin (noin 12 tuntia).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Tästä potilasryhmästä on vain rajallisesti tietoa ja siksi Darunavir Sandozia pitää antaa varoen näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviiri metaboloituu maksan kautta. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta Darunavir Sandozia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Vaikea maksan vajaatoiminta voi lisätä darunaviirialtistusta ja heikentää lääkkeen turvallisuusprofiilia. Siksi Darunavir Sandozia ei saa antaa lainkaan potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriiset potilaat*

Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 15 kg:n painoisille pediatriksille potilaille, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.1).

Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsille turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Darunaviiria 800 mg kerran vuorokaudessa saavien aiemmin hoitamattomien 12–17-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten nuorten darunaviirialtistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan samaa annostusta saaville aikuisille määritetyllä hoitoalueella. Koska darunaviiri kerran päivässä on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja

CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ , sama kerran päivässä annetun darunaviiriannoksen käyttöaihe koskee aiemmin hoidettuja 3–17-vuotiaita ja vähintään 15 kg:n painoisia lapsia.

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen. Darunavir Sandozia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 5.2).

#### Antotapa

Potilasta on neuvottava ottamaan Darunavir Sandoz ja pieniannoksinen ritonaviiri 30 minuutin kuluessa ruokailun päättymisestä. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen (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).

Rifampisiinin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksinen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

Lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Darunavir Sandozin ja pieniannoksinen ritonaviirin yhdistelmän käyttö, jos potilas ottaa samanaikaisesti sellaisia vaikuttavia aineita, joiden puhdistuma riippuu suuressa määrin CYP3A-entsyymeistä ja joiden pitoisuuksien nousuun plasmassa liittyy vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten riski. Näitä vaikuttavia aineita ovat mm.

- alfutsosiini (alfa1-adrenoseptoriantagonisti)
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini, systeemisesti annettava lidokaiini (rytmihäiriö-/sepelvaltimotautilääkkeitä)
- astemitsoli, terfenadiini (antihistamiineja)
- kolkisiini, jos sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (kihtilääke) (ks. kohta 4.5)
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
- sisapridi (ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat aineet)
- pimotsidi, ketiapiini, sertindoli (psykoosilääkkeet/neuroleptit) (ks. kohta 4.5)
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (sedatiivit/unilääkkeet) (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin yhteydessä noudatettava varovaisuutta, ks. kohta 4.5)
- sildenafili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä, avanafiili (PDE-5:n estäjät)
- simvastatiini ja lovastatiini (HMG-CoA-reduktaasin estäjät) (ks. kohta 4.5)
- tikagrelori (antitromboottinen lääkeaine) (ks. kohta 4.5).

### **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 on viitteitä.

Darunavir Sandozin kanssa pitää aina käyttää sen farmakokinetiikkaa tehostavaa pientä ritonaviiriannosta (ks. kohta 5.2).

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin, joten sitä ei suositella.

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).

#### Antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneet potilaat – annostus kerran vuorokaudessa

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneiden potilaiden hoitoon, jos potilaalla on yksi tai useampi darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA-määrä on  $\geq 100\ 000$  kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on  $< 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2). Tässä potilasjoukossa ei ole tutkittu muita yhdistelmähoitoja optimoidun peruslääkityksen (OBR) kanssa vähintään kahdesta käänteiskopioijaensyymin estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvan hoidon lisäksi. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alatyppi kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Darunaviirin käyttöä alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille pediatrisille potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

#### *Raskaus*

Darunaviiria saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat. Raskaana olevien naisten pitää olla muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä varovainen, jos ne saattavat entisestään pienentää darunaviirialtistusta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### Iäkkäät potilaat

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden darunaviirihoidosta on vain vähän tietoa. Darunaviiria tulee siis antaa varoen iäkkäille potilaille, sillä maksan vajaatoiminta, muut samanaikaiset sairaudet ja lääkkeet ovat näillä potilailla yleisempiä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Vaikeat ihoreaktiot

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen ( $n = 3063$ ) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin ( $< 0,1\ %$ ), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysia ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, hoito Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmällä 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 raltegraviirin yhdistelmää sisältävää hoitoa saaville potilaille verrattuna potilaisiin, jotka saivat darunaviiria ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviiria (ks. kohta 4.8).

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Darunavir Sandozia tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia sulfonamideille.

#### Maksatoksisuus

Darunaviirin 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 Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmällä, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmällä, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmällä 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*

Darunaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä Darunavir Sandozin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi Darunavir Sandozia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Hemofiliapotilaat*

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

#### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin muita mahdollisia syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee 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 yhdistelmähoidoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latentteja 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 tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviiria ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös herpes simplex- ja herpes zoster -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

Elpyvän immunitetin yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia). 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

Useissa yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suositusannoksia pienempiä darunaviiriannoksia. Tästä syystä darunaviirin vaikutusta samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin saatetaan aliarvioida, ja kliininen turvallisuusseuranta saattaa olla tarpeen. Kattavat tiedot yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 4.5.

Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen ( $C_{min}$ ). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää.

Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kolkisiinia ja voimakkaita CYP3A:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Darunaviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A- ja CYP2D6-isoentsyymien sekä P-gp:n estäjiä. Jos darunaviiria ja ritonaviiria käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n vaikutuksesta tai joiden kuljettajana P-gp toimii, näiden lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

Darunavir Sandozia ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP3A-entsyymistä, ja joiden pitoisuuksien nousuun liittyy vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittapahtumien riski (kapea terapeuttinen indeksi) (ks. kohta 4.3).

Ritonaviiri tehosti darunaviirin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun darunaviiri (kerta-annos 600 mg) annettiin suun kautta yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Siksi Darunavir Sandozin kanssa tulee aina käyttää sen farmakokinetiikkaa tehostavaa pientä ritonaviiriannosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kliininen tutkimus, jossa käytettiin useita sytokromi CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n kautta metaboloituvia lääkkeitä osoitti, että darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö lisäsi CYP2C9:n ja CYP2C19:n toimintaa ja esti CYP2D6:n toimintaa, mikä saattaa johtua pieniannoksisesta ritonaviirista. Darunaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden (kuten flekainidin, propafenonin, metoprololin) kanssa voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Darunaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö pääasiassa CYP2C9:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (kuten varfariinin) ja CYP2C19:n kautta

metaboloituvien lääkeaineiden (kuten metadonin) kanssa, voi johtaa näiden lääkeaineiden systeemisen altistuksen pienenemiseen, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Vaikka vaikutusta CYP2C8:n toimintaan on tutkittu vain *in vitro*, darunaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö pääasiassa CYP2C8:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (kuten paklitakselin, rosiglitatsonin, repaglinidin) kanssa voi johtaa näiden lääkeaineiden systeemisen altistuksen pienenemiseen, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Ritonaviiri estää kuljettajaproteiineja (P-glykoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3), joten ritonaviirin samanaikainen käyttö näiden kuljettajaproteiinien substraattien kanssa voi johtaa näiden yhdisteiden (esim. dabigatraanietekсилаatti, digoksiini, statiinit ja bosentaani, ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä) suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

#### *Darunaviiri-/ritonaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet*

Darunaviiri ja ritonaviiri metaboloituvat CYP3A:n vaikutuksesta. CYP3A:n toimintaa indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma, lopinaviiri) voidaan olettaa suurentavan darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa pienenevät. Darunaviirin ja ritonaviirin käyttö samanaikaisesti muiden CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (esim. indinaviiri, systeemisesti käytettävät atsolit kuten ketokonatsoli ja klotrimatsoli) kanssa saattaa pienentää darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa ja suurentaa darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa. Näitä yhteisvaikutuksia kuvataan alla olevassa yhteisvaikutustaulukossa.

#### Yhteisvaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kuvataan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksia antiretroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kanssa (ei tutkittu ”ND”). Kunkin farmakokineettisen muuttujan osalta nuolen suunta määräytyy sen mukaan onko geometrinen keskiarvo 90 %:n luottamusvälillä vaihteluvälillä 80–125 % sisäpuolella (↔), alapuolella (↓) vai yläpuolella (↑).

Useissa yhteisvaikutustutkimuksissa (merkitty taulukkoon # -merkillä) on käytetty suositusannoksia pienempiä darunaviiriannoksia tai eri annostusohjelmaa (ks. kohta 4.2 Annostus). Tästä syystä darunaviirin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin on saatettu aliarvioida, ja kliininen turvallisuusseuranta saattaa olla tarpeen.

<b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>		
<b>Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän)</b>	<b>Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>	<b>Suositukset samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<i>HIV-integraasientsyymiin estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 32% dolutegraviiri C <sub>24h</sub> 38% dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11% dolutegraviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.

Elvitegraviiri	elvitegraviiri AUC ↔ elvitegraviiri C <sub>min</sub> ↔ elvitegraviiri C <sub>max</sub> ↔ darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> 17% darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	<p>Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään yhdessä elvitegraviirin kanssa, elvitegraviirin annoksen pitää olla 150 mg kerran vuorokaudessa.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkkeiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa pitää tehostaa jollakin toisella valmisteella, koska tällaisten yhdistelmien annostusta ei ole varmistettu.</p> <p>Darunaviirin muun suuruisiin annoksiin tai käyttöön yhdessä eltegraviirin ja kobisistaatin kanssa liittyviä farmakokinetiikkaa ja annostusta koskevia suosituksia ei ole varmistettu. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä muina annoksina kuin 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä elvitegraviirin kanssa ei suositella. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa ei suositella.</p>
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<b>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</b>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiini AUC ↓ 9% didanosiini C <sub>min</sub> ND didanosiini C <sub>max</sub> ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja didanosiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiini annetaan tyhjän mahaan ja siksi se pitää antaa tunteja ennen ruoan kanssa otettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili fumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunaviiri AUC ↑ 21% # darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16% (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviirin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaisairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.

Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkelaimeilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
<b>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</b>		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirentsi AUC ↑ 21% efavirentsi C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirentsi C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15% (efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsi-altistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.  Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C <sub>min</sub> ). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä Darunavir Sandoz ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n Darunavir Sandoz -annosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49% etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella <b>200 mg kahdesti vuorokaudessa</b> voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11% darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä rilpiviriinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
<b>Proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>7</sup></b>		

<p>Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↑ 52% atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓ 11% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p> <p>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p>
<p>Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125% indinaviiri C<sub>max</sub> ↔ # darunaviiri AUC ↑ 24% # darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44% # darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).</p> <p>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy.</p>
<p>Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p># darunaviiri AUC ↓ 26% # darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42% # darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17% sakinaviiri AUC ↓ 6% sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18% sakinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakinaviiri: sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (1000/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin sakinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (1000/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).</p> <p>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p>
<p><b>Proteaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b></p>		

Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	Darunaviirialtistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä oikeita yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 55% darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin	
<b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>		
Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C <sub>min</sub> ND maraviroki C <sub>max</sub> ↑ 129% darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa	Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>ANESTESIA-AINEET</b>		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini Propafenoni	Ei tutkittu. Darunavir Sandoz oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Lidokaiini (systeminen) Kinidiini Ranolatsiini		Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, systemisen lidokaiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C <sub>min</sub> ND digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29% (digoksiini ↑ todennäköisesti P- glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		

<p>Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>klaritromysiini AUC ↑ 57% klaritromysiini C<sub>min</sub> ↑ 174% klaritromysiini C<sub>max</sub> ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 1% #darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17% 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<b>ANTIAGOAGULANTIT</b>		
<p>Apiksabaani Dabigatranieteksilatti Rivaroksabaani</p>	<p>Ei tutkittu. Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)</p>	<p>Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p>
<p>Varfariini</p>	<p>Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>	<p>INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
<p>Fenobarbitaali Fenytoiini</p>	<p>Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan plasman darunaviiri-pitoisuuksia. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.</p>
<p>Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>karbamatsepiini AUC ↑ 45% karbamatsepiini C<sub>min</sub> ↑ 54% karbamatsepiini C<sub>max</sub> ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 15% darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		

Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C <sub>min</sub> ↓ 49% sertraliini C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (ritonaviiri indusoi CYP450-entsyymejä)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa	ketokonatsoli AUC ↑ 212% ketokonatsoli C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonatsoli C <sub>max</sub> ↑ 111% #darunaviiri AUC ↑ 42% #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 73% #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 21% (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, ketokonatsoliannoksen ei pitäisi olla yli 200 mg/vrk.
Posakonatsoli	Ei tutkittu. Darunavir Sandoz saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa (P-glykoproteiinin toiminnan estyminen), ja posakonatsoli tai flukonatsoli saattaa suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.
Itrakonatsoli	Ei tutkittu. Itrakonatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa voi suurentaa plasman darunaviiripitoisuuksia. Samalla myös darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa plasman itraconatsolipitoisuuksia. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itraconatsoliannoksen ei pitäisi olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa voi suurentaa plasman darunaviiripitoisuuksia. Darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa, jos klotrimatsolin samanaikainen käyttö on tarpeen.
<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		

Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille.	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, hänelle ei saa antaa kolkisiinia samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).
<b>MALARIALÄÄKKEET</b>		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	artemeetteri AUC ↓ 16% artemeetteri C <sub>min</sub> ↔ artemeetteri C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisiini AUC ↓ 18% dihydroartemisiini C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiini C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantriini AUC ↑ 175% lumefantriini C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantriini C <sub>max</sub> ↑ 65% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 13% darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		
Rifampisiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymin induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.	Rifapentiinin käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.  Rifampisiinin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

<p>Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi</p>	<p>rifabutiini AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutiini C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutiini C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 68% darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 39% ** rifabutiinin aktiivisten osuukien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)</p> <p>Yhteisvaikutustutkimuksessa päivittäinen systeeminen rifabutiinialtistus oli verrannollinen, kun rifabutiinia annettiin 300 mg kerran päivässä yksin ja 150 mg joka toinen päivä yhdessä samanaikaisesti annettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti päivässä) kanssa. Päivittäinen altistus aktiiviselle metaboliitille 25-O-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuukien yhteismäärän (kantaaine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C<sub>max</sub> säilyi vastaavana. Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.</p> <p>(Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun Darunavir Sandozin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.</p>	<p>Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee, rifabutiinin annos välinpidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava.</p> <p>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.</p> <p>Darunavir Sandozin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.</p>
<p><b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b></p>		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi</p>	<p>Ei tutkittu. Darunavir Sandoz oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa pitää olla varovainen.</p> <p>Everolimuusin ja Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p><b>ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b></p>		

Tikagrelori	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö pieniannoksella ritonaviirilla tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tikagrelorialtistusta.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista.  Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreli).
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
Ketiapiini	Koska darunaviiri estää CYP3A:ta, psykoosilääkkeiden/neuroleptien pitoisuudet oletettavasti suurenevät.	Darunavir Sandozin /pieniannoksisen ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman.
Risperidoni Tioridatsiini  Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.  Pimotsidin tai sertindolin ja Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Darunavir Sandozia käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		

Flutikasoni Budesonidi	Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenvat merkitsevästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Näitä haittoja voi ilmetä myös käytettäessä muita CYP450 3A:n välityksellä metaboloituvia kortikosteroideja kuten budesonidia. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin samanaikaista käyttöä näiden glukokortikoidien kanssa ei suositella, elleivät hoidon mahdolliset edut ylitä kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten riskiä. Näiden potilaiden kohdalla pitää harkita glukokortikoidiannoksen pienentämistä paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tarkoin seuraten tai siirtymistä toiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A:n substraatti (esim. beklometasoni). Mikäli glukokortikoidihoito päätetään lopettaa, annosta voidaan myös joutua pienentämään vähitellen pidemmän ajan kuluessa.
Deksametasoni (systeemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Prednisoni	Ei tutkittu. Darunaviiri saattaa suurentaa plasman prednisonipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö pieniannoksen ritonaviirin ja prednisonin kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten suppression, kehittymisen riskiä. Kliinistä seuranta suositellaan, kun Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä kortikosteroidien kanssa.
<b>ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT</b>		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia.	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozia ja pieniannoksisen ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava
<b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b>NS3-4A-proteaasin estäjät</b>		
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein	telapreviiri AUC ↓ 35% telapreviiri C <sub>min</sub> ↓ 32% telapreviiri C <sub>max</sub> ↓ 36% darunaviiri AUC <sub>12</sub> ↓ 40% darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 42% darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 40%	Telapreviirin käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.

Bosepreviiri 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa	bosepreviiri AUC ↓ 32% bosepreviiri C <sub>min</sub> ↓ 35% bosepreviiri C <sub>max</sub> ↓ 25% darunaviiri AUC ↓ 44% darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 59% darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 36%	Bosepreviirin käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Simepreviiri	simepreviiri AUC ↑ 159% simepreviiri C <sub>min</sub> ↑ 358% simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 79% darunaviiri AUC ↑ 18% darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 31% darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  Simepreviiriannos oli tässä yhteisvaikutustutkimuksessa 50 mg, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ja vertailu tehtiin 150 mg pelkästään simepreviiriä saaneeseen hoitoryhmään.	Simepreviirin käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän plasman darunaviiri- ja ritonaviiripitoisuuksia. (CYP450:n induktio).	Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma- ja valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
<b>HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyssia. Näin ollen Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3-4 kertainen atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 kertainen atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2 kertainen # darunaviiri	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.

Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatiini C <sub>min</sub> ND pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> yhdessä pienessä alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi.	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
Rosuvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	rosuvastatiini AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> perustuu julkaistuihin tietoihin	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi  Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämen-tykytystä ja sinustakykardiaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16% R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24%	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä, koska ritonaviiri indusoi metadonin metaboliaa. Potilaan kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.

<p>Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C<sub>min</sub> ↔ buprenorfiini C<sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C<sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfiini C<sub>max</sub> ↑ 36% naloksoni AUC ↔ naloksoni C<sub>min</sub> ND naloksoni C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiinannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.</p>
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄIS YVALMISTEET</b>		
<p>Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>etinyyliestradioli AUC ↓ 44% etinyyliestradioli C<sub>min</sub> ↓ 62% etinyyliestradioli C<sub>max</sub> ↓ 32% noretisteroni AUC ↓ 14% noretisteroni C<sub>min</sub> ↓ 30% noretisteroni C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni-korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeenipuutoksen merkkien varalta on tarpeen.</p>
<b>FOSFODIES TERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafili Sildenafilifi Tadalafili Vardenafili</p>	<p>Yhteisvaikutustutkimuksessa<sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafilikertaannoksella yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafilille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafilikertaannoksella.</p>	<p>Avanafilin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafilin, vardenafilin tai tadalafilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafilikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.</p>

Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafil Tadalafil	Ei tutkittu. Sildenafilin tai tadalafilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Sildenafilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Sildenafiliin liittyvien häirtävien vaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja sildenafilin samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei suositella.
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Sandozia ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Midatsolaami (parenteraalinen) Tsolpideemi	Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Darunavir Sandozia käytetään yhdessä näiden sedatiivien/unilääkkeiden kanssa, ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita. Triatsolaamin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista.

Midatsolaami	<p>Plasman midatsolaamipitoisuuksien oletetaan muista CYP3A:n estäjistä saatujen tietojen perusteella olevan huomattavasti suuremmat, jos midatsolaamia otetaan suun kautta, kun samaan aikaan käytetään Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää.</p> <p>Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tämän bentsodiatsepiinin pitoisuutta. Tiedot parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamipitoisuus plasmassa saattaa suurentua 3–4-kertaiseksi.</p>	<p>Suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin käytössä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on oltava varovainen.</p> <p>Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa, hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärinhoito ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi. Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.</p>
--------------	---	--

† Darunaviiriin ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen sekä muiden proteaasin estäjien (esim. [fos]lampruviiri, nelfinaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilaille ei ole osoitettu. Tämänhetkisten hoitosuosittelujen mukaan kaksoishoitoa proteaasin estäjillä ei yleensä suositella.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Päätettäessä antiretroviruslääkkeiden käytöstä raskaana olevan naisen HIV-infektion hoitoon ja täten sen riskin pienentämiseen, että HIV tarttuisi vertikaalisesti vastasyntyneeseen, on yleisesti huomioitava eläinkokeista saadut tiedot sekä valmisteen raskauden aikaisesta käytöstä saatu kliininen kokemus.

Darunaviiriin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja raskauden lopputulosta koskevia tutkimuksia. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviiriin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö darunaviiri ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviiriin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi Darunavir Sandozia saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä missään tilanteissa.

##### Hedelmällisyys

Darunaviiriin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla darunaviirihoidon ei todettu vaikuttavan paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmällä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Darunaviiriin ja pieniannoksen ritonaviiriin yhdistelmää

sisältävien lääkitysten on kuitenkin ilmoitettu aiheuttaneen joillekin potilaille huimausta, joten huimauksen mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa autoa ja käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen (n = 2613 aiempaa hoitoa saanutta potilasta, joille aloitettiin hoito darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä annoksella 600 mg/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) aikana 51,3 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Potilaiden hoidon keskimääräinen kokonaiskesto oli 95,3 viikkoa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportteina raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia reaktioita olivat 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. 192 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä ei todettu uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä, kun aiemmin hoitamattomille potilaille annoksilla 800/100 mg kerran päivässä annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoido oli kestänyt keskimäärin 162,5 viikkoa.

##### 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### *Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset*

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Esiintymistiheys</b>	
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofiilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia

melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtyminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verekyys (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kiertoahuimaus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia
harvinainen	akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinainen	hypertensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
harvinainen	nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	

hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonneet veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
yleinen	Ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, laajalle levinnyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäytyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankoli hasten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsaus
harvinainen	heikentynyt kreatiniinipuhdistuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	

melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
melko harvinainen	kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

#### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

##### *Ihottuma*

Kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein hoidon neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani kun hoitoa jatkettiin. Vaikean ihoreaktion yhteydessä, ks. varoitukset kohdassa 4.4.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat darunaviiria ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviiria. Tutkija katsoi yhtä usein ihottuman liittyvän lääkehoitoon. Ihottuman altistuskorjattu esiintyvyys (syy-yhteydestä riippumatta) oli 10,9/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 4,2/100 potilasvuotta darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 3,8/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla, ja lääkkeeseen liittyvän ihottuman esiintyvyys oli 2,4/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 1,1/100 potilasvuotta darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 2,3/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa todetut ihottumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

##### *Metaboliset parametrit*

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

##### *Luuston ja lihasten poikkeavuudet*

Kreatiini-fosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyysia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyyminestäjiä (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 yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunistiinfektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) 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 proteaasin estäjiä käyttäneillä hemofiliapotilailla on raportoitu spontaanien verenvuotojen lisääntymistä (ks. kohta 4.4).

##### Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusarvio pediatrisilla potilailla perustuu kolmesta vaiheen II tutkimuksesta saatujen turvallisuustietojen 48 viikon analyysiin. Arvioidut potilasryhmät olivat seuraavat (ks. kohta 5.1):

- 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiasta ja vähintään 20 kg:n painoista lapsipotilasta, jotka saivat darunaviiritablettien ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.
- 21 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta 3 – < 6-vuotiasta ja 10 – < 20 kg:n painoista (16 potilasta painoi 15–< 20 kg) pediatria potilasta, jotka saivat darunaviiri-oraalisuspension ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.
- 12 HIV-1-infektiota sairastavaa 12–17-vuotiasta ja vähintään 40 kg:n painoista pediatria potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. He saivat tutkimuksessa darunaviiritabletteja ja pieniannoksista ritonaviiria kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatria potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

#### Muut erityisryhmät

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 1968 potilaasta 236:llä 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-haitta-tasapainon 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**

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain 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.

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Darunaviiriyliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Jos imeytymättömän lääkeaineen poistaminen elimistöstä on tarpeen, se voidaan tehdä oksennuttamalla. Imeytymättömän lääkeaineen poistamista voidaan tehostaa myös antamalla potilaalle lääkehiiltä. Darunaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasin estäjät, ATC-koodi: J05AE10.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääreisveren mononukleaarisolussa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC50-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 (EC50-arvot < 0,1–4,3 nM).

Nämä EC<sub>50</sub>-arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87 µM:sta > 100 µM:iin).

#### 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. Kehitymässä olevien virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden proteaasin mutaatioiden kehittymisellä.

Tiedot antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (TITAN-tutkimus sekä POWER 1, 2 ja 3 -tutkimusten ja DUET 1 ja 2 -tutkimusten yhdistetty analyysi) osoittivat, että virologinen vaste darunaviirin ja pienannoksisen ritonaviirin yhdistelmään oli heikompi, kun potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään kolme darunaviiriresistenssiin liittyvistä mutaatioista (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V ja L89V) tai kun näitä mutaatioita kehittyi hoidon aikana.

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviirin EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuuteen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaisuus lähtötilanteessa oli ≤ 10 ne olivat herkkiä, kun kerrannaisuus lähtötilanteessa oli > 10–40 herkkyys oli heikentynyt ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuus lähtötilanteessa oli > 40, olivat resistenttejä (ks. Kliinisten tutkimusten tulokset).

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista rebound-potilaista eristetyistä viruksista tipranaviirille lähtötilanteessa herkistä viruksista selkeästi suurin osa säilyi tipranaviirille herkkinä myös hoidon jälkeen.

HI-viruksen kehittymistä resistentiksi havaittiin harvimminkin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa ja joita hoidettiin ensimmäistä kertaa darunaviirin ja muun antiretroviruslääkkeen yhdistelmällä.

Seuraavassa taulukossa esitetään mutaatioiden kehittyminen ja herkkyyden häviäminen proteaasin estäjähoitoon potilailla, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ARTEMIS-, ODIN- ja TITAN-tutkimusten päätetapahtuman yhteydessä.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=343	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=294	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=296	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=298

Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound-potilaita	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyyppi ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteaasin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaasin estäjäresistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyyppi, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR-algoritmi potilasjoukosta, josta on poistettu muusta syystä kuin virologisen epäonnistumisen vuoksi tutkimuksen keskeyttäneet potilaat (TLOVR non-VF censored algorithm), perustuu HIV-1 RNA -määrään < 50 kopiota/ml, TITAN-tutkimusta lukuun ottamatta (HIV-1 RNA -määrä < 400 kopiota/ml)

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

### Ristiresistenssi

Amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille ja/tai tipranaviirille resistenteistä 3309 kliinisestä isolaatista 90 %:lla darunaviirin kerrannaisuusmuutos oli alle 10. Tämä osoittaa, että useimmille proteaasin estäjille resistentit virukset ovat herkkiä darunaviirille.

ARTEMIS-tutkimuksessa todetuilla virologisilla epäonnistumisilla ei havaittu ristiresistenssiä muiden proteaasin estäjien suhteen.

### Kliinisten tutkimusten tulokset

#### Aikuipotilaat

Tulokset kliinisestä tutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg ja 800 mg darunaviiritablettien tai 100 mg/ml darunaviirioraalisen suspension valmisteyhteenveto.

Kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n darunaviiriannoksen ja kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmän teho aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehoa koskeva näyttö antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla pohjautuu vaiheen III TITAN-tutkimuksen 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa, mutta eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria), vaiheen III ODIN-tutkimuksen 48 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla, joilla ei ollut darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRVRAMEja)), ja vaiheen IIb POWER 1 ja 2 -tutkimusten 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin voimakkaasti proteaasin estäjille resistentillä antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla).

**TITAN** on satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, vaiheen III tutkimus, jossa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla, lopinaviirilla aiemmin hoitamattomilla HIV-1-infektioita sairastavilla aikuispotilailla. Molempien hoitoryhmien potilaat saivat optimoitua peruslääkitystä (optimised background regimen, OBR), johon kuului vähintään kaksi antiretroviruslääkettä (NRTI-lääkkeet joko yhdessä NNRTI-lääkkeiden kanssa tai ilman).

Seuraavassa taulukossa esitetään tehotiedot **TITAN**-tutkimuksen 48 viikon tietojen perusteella tehdystä analyysistä.

Tulokset	TITAN		
	Darunaviiri ja ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR N=298	Lopinaviiri ja ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR N=297	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>d</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
CD4+ solumäärän muutoksen mediaani lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

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

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

<sup>c</sup> Tutkimuksen keskeyttäneet luetaan epäonnistumiseksi (NC = F, non-completer = failure).

Viikon 48 kohdalla yhdenvertaisuus (non-inferiority) darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle mitatussa virologisessa vasteessa, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden plasmasta mitattu HIV-1 RNA -arvo oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml, osoitettiin (ennalta määritellyllä 12 %:n yhdenvertaisuusmarginaalilla) sekä intent-to-treat että on-protocol -potilasryhmässä. **TITAN**-tutkimuksen 96 hoitoviikon tietojen perusteella tehdyt analyysit vahvistivat nämä tulokset. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 60,4 %:lla HIV-1 RNA-arvo oli < 50 kopiota/ml viikolla 96 verrattuna 55,2 %:iin lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää saaneiden ryhmässä [ero: 5,2 % luottamusväliä 95 % (-2,8; 13,1)].

**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-infektioita sairastavilla, joiden genotyypiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (eli V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ja HIV-1 RNA -määrä oli seulonnassa > 1 000 kopiota/ml. Tehon analyysi perustuu 48 viikon hoitoon (ks. seuraava taulukko). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

ODIN			
Tulokset	darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + OBR n=294	darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR 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+ solumäärä (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)

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 (noninferior, kun ennalta määritetty raja-arvo oli 12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa otettavaan darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg -hoitoon.

Kerran vuorokaudessa otettavaa Darunavir Sandoz/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoa ei saa antaa antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille 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. kohta 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypit on muu kuin B, on vähän tietoja.

**POWER 1** ja **POWER 2** ovat satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joissa verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrokkiryhmään, joka sai tutkijan valitsemaa proteaasin estäjähoitoa. Verrokkiryhmän tutkimushenkilöt olivat HIV-1-potilaita, joiden kohdalla useampi kuin yksi jotakin proteaasin estäjää sisältänyt lääkitys oli epäonnistunut. Optimoituun peruslääkitykseen kuului kummassakin tutkimuksessa ainakin kaksi NRTI-lääkettä yhdessä enfuvirtidin kanssa tai ilman sitä.

Seuraavassa taulukossa esitetään tehokkuustiedot, jotka on saatu **POWER 1**- ja **POWER 2** -tutkimuksista 48 viikon ja 96 viikon ajalta kerättyjen tietojen yhdistetyistä analyyseistä.

POWER 1 ja POWER 2 -tutkimusten yhdistetyt tiedot						
Tulokset	Viikko 48			Viikko 96		
	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=131	Verrokki n=124	Hoitojen ero	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=131	Verrokki n=124	Hoitojen ero
HIV RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>

CD4+ solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>
--	-----	----	---------------------------	-----	----	--------------------------------

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

<sup>b</sup> Laskelmat perustuivat viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

<sup>c</sup> 95 %:n luottamusväli.

POWER-tutkimuksista saatujen tietojen analyysi viikon 96 kohdalla osoitti lääkkeen jatkuvan antiretroviraalisen tehon ja siitä saatavan immunologisen hyödyn.

Niistä 59 tutkimushenkilöstä, joilla saavutettiin täydellinen virologinen suppressio (< 50 kopiota/ml) viikolla 48, 47:llä (80 % viikolla 48 hoitovasteen saavuttaneista) vaste oli säilynyt myös viikolla 96.

*Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste*

Lähtötilanteen genotyypin ja darunaviirin kerrannaisuutoksen (referenssiarvon suhteen tapahtuva muutos herkkydessä) osoitettiin olevan virologista vastetta ennustavia tekijöitä.

*Niiden potilaiden osuus (%), joilla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidolla (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saavutettiin hoitovaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml viikolla 24) lähtötilanteen genotyypin<sup>a</sup> ja lähtötilanteen darunaviirin kerrannaisuutoksen sekä enfuvirtidin käytön perusteella: POWER- ja DUET-tutkimuksissa hoidettuja potilaita koskeva analyysi (as treated analysis).*

	Mutaatioiden lukumäärä lähtötilanteessa <sup>a</sup>				Lähtötilanteen darunaviirin kerrannaisuutos <sup>b</sup>			
	Kaikki vaihteluvälit	0-2	3	≥ 4	Kaikki vaihteluvälit	≤ 10	10-40	> 40
Vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml viikolla 24) %, n/N								
Kaikki potilaat	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia/saivat enfuvirtidia uudelleen <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Potilaat, jotka saivat enfuvirtidia uutena lääkkeenä <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Mutaatioiden lukumäärä niiden mutaatioiden joukosta, joihin liittyi heikentynyt vaste darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidolle (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V tai L89V)

<sup>b</sup> EC50-arvon kerrannaisuutos (FC, fold change)

<sup>c</sup> Potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia/saivat enfuvirtidia uudelleen = no use/non-naïve use.

<sup>d</sup> Potilaat, jotka saivat enfuvirtidia uutena lääkkeenä = naïve use.

### Pediatriiset potilaat

Kliiniset tutkimustulokset 12–17-vuotiaista pediatriisista potilaista, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritablettien ja 100 mg/ml:n darunaviiroraalisuspension valmisteyhteenvetot.

6 – < 18-vuotiaat ja vähintään 20 kg:n painoiset pediatriiset potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

**DELPHI** on avoin vaiheen II tutkimus, jossa arvioitiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa. Tutkimukseen osallistui 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiaasta ja vähintään 20 kg:n painoista lapsipotilasta. Potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää kahdesti

vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdasta 4.2 annossuositukset painokiloa kohti). Virologinen vaste määriteltiin plasmasta mitatun HIV-1 RNA -viruskuorman pienenemiseksi vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteesta.

Tutkimuksessa potilaat, joiden pelättiin keskeyttävän hoidon ritonaviirin oraaliin otukseen liittyvän siedettävyysongelman (esim. maun vastenmielisyys) vuoksi, saivat vaihtaa lääkkeen kapselimuotoon. Ritonaviirin oraaliin otuksesta käyttäneistä 44:stä potilaasta 27 siirtyi käyttämään 100 mg:n kapseleita ja ylitti painonmukaisen ritonaviiriannoksen ilman, että turvallisuudessa havaittiin muutoksia.

DELPHI	
<i>Hoitotulokset viikolla 48</i>	Darunaviiri/ritonaviiri N=80
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
CD4+ solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>	147

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

<sup>b</sup> Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Laskelmissa potilaille, jotka keskeyttivät tutkimuksen, annettiin muutosarvoksi 0.

Ei-virologiset epäonnistumiset poissulkeneen TLOVR-algoritmin mukaan 24:lle (30,0 %) potilaalle tapahtui virologinen epäonnistuminen. Näistä potilaista 17:llä (21,3 %) viruskuorma kasvoi uudelleen ja 7 (8,8 %) ei saanut hoitovastetta.

### 3 – < 6-vuotiaat pediatriset potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakonetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa käytettäessä niitä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, tutkittiin avoimessa vaiheen II **ARIEL**-tutkimuksessa 21:llä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneella HIV-1-infektioituneella 3 – < 6-vuotiaalla ja 10 – < 20 kg:n painoisella pediatrisella potilaalla.

Potilaat saivat painon mukaista annosta kahdesti vuorokaudessa; 10 – < 15 kg painavat potilaat saivat 25 mg/kg darunaviiria ja 3 mg/kg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 15 – < 20 kg painavat potilaat saivat 375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Viikolla 48 arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa saaneiden potilaiden (16 potilasta painoi 15 – < 20 kg ja 5 potilasta painoi 10 – < 15 kg) virologinen vaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosentiosuudeksi, joiden viruskuormaksi plasmassa varmistui < 50 HIV-1 RNA kopiota/ml (ks. painoon perustuvat annossuositukset kohdassa 4.2).

ARIEL		
<i>Hoitotulokset viikolla 48</i>	darunaviiri/ritonaviiri	
	10 kg – < 15 kg N=5	15 kg – < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+-solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>	4	4
CD4+ -solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>	16	241

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

<sup>b</sup> Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi

Tietoja tehosta alle 15 kg painavilla pediatrisilla potilailla on vain vähän, joten annossuosituksia ei voida antaa.

*Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin (600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa) käyttöä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa 34 raskaana olleella naisella (kummassakin ryhmässä 17 naista) toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Virologinen vaste säilyi kummassakin tutkimusryhmässä koko tutkimusjakson ajan. Virus ei siirtynyt äidistä lapseen, kun 29 tutkittavaa jatkoi antiretroviruslääkehoitoa synnytykseen saakka. HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten tunnettuun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän turvallisuusprofiiliin tehdyssä vertailussa ei havaittu uusia kliinisesti oleellisia turvallisuuslöydöksiä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokineetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman  $\alpha$ 1-glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

Darunaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta. Ritonaviiri on CYP3A:n estäjä, joten ne suurentavat darunaviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti.

### Imeytyminen

Suun kautta otettu darunaviiri imeytyy nopeasti. Kun samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ritonaviiria, darunaviirin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2,5–4,0 tunnissa.

Suun kautta annetun 600 mg:n darunaviirikerta-annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 37 %, kun lääke annetaan yksinään, mutta hyötyosuus suurenee noin 82 %:iin kun samanaikaisesti annetaan 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Ritonaviiri tehostaa darunaviirin farmakokineetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun potilaalle annetaan suun kautta 600 mg:n kerta-annos darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Jos lääke otetaan tyhjän mahaan, pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytetyn darunaviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 30% pienempi kuin siinä tapauksessa, että lääke otetaan aterian yhteydessä. Tästä syystä Darunavir Sandoz -tabletit tulee aina ritonaviirin ja ruoan kanssa. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen.

### Jakautuminen

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 ritonaviiria annoksena 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suurena määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä  $^{14}$ 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.

### Eliminaatio

<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.

## Erityisryhmät

### *Pediatriset potilaat*

Aiemmin hoitoa saaneilla 74:llä 6–17-vuotiaalla ja vähintään 20 kg:n painoisella lapsipotilaalla tehty darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kahdesti vuorokaudessa farmakokineettinen analyysi osoitti, että käytetyillä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän painonmukaisilla annoksilla näiden lasten altistus darunaviirille oli verrannollinen aikuisilla todettuun altistukseen, kun aikuisille oli annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksella 600 mg ja 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Aiemmin hoitoa saaneilla 14:llä 3 – < 6-vuotiaalla ja  $\geq 15$  – < 20 kg:n painoisella lapsipotilaalla tehty darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kahdesti vuorokaudessa farmakokineettinen analyysi osoitti, että painonmukaisilla annoksilla näiden lasten altistus darunaviirille oli verrannollinen aikuisilla todettuun altistukseen, kun aikuisille oli annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksella 600 mg ja 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka 12:lla iältään 12 – < 18-vuotiaalla ja vähintään 40 kg:n painoisella pediatrisella potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, osoitti että darunaviiri-altistus kerran vuorokaudessa otetusta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmästä (800/100 mg) oli verrannollinen altistukseen aikuisilla, jotka ottivat darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmää kerran vuorokaudessa. Siksi samaa annostusta kerran päivässä voidaan käyttää aiemmin hoidetuille iältään 12 – < 18-vuotiaalle ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatrisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti darunaviiri-altistukseen, joka oli verrannollinen aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmän jälkeen todettuun darunaviiri-altistukseen nähden (ks. kohta 4.2). Iältään 3 – < 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden darunaviiri-altistuksen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio varmistivat lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaitut darunaviiri-altistukset ja mahdollistivat kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän painoon perustuvan annosmäärityksen vähintään 15 kg:n painoisille pediatrisille potilaille, jotka joko eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai ovat saaneet aiempaa hoitoa, mutta darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMEja\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Sukupuoli*

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

### Munuaisten vajaatoiminta

<sup>14</sup>C-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massasetutkimuksen 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 (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, n=20) ei vaikuttanut merkittävästi darunaviirin farmakokineetiikkaan HIV-infektioituneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

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 Darunavir Sandozia tulee antaa varoen. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

### Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 800/100 mg kerran päivässä osana antiretroviruslääkehoitoa, darunaviirin ja ritonaviirin kokonaisaltistus (ts. Altistus sitoutumattomalle ja sitoutuneelle osuudelle) oli yleensä pienempi raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen. Sitoutumattoman (eli aktiivisen) darunaviirin farmakokineettiset parametrit olivat kuitenkin pienentyneet vähemmän raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen, koska darunaviirin sitoutumaton osuus lisääntyi raskauden aikana verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)</b>	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n=11)<sup>a</sup></b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n=11)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6-12 viikkoa) (n=11)</b>
<b>C<sub>max</sub>, ng/ml</b>	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
<b>AUC<sub>12h</sub>, ng.h/ml</b>	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
<b>C<sub>min</sub>, ng/ml<sup>b</sup></b>	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

<sup>a</sup> AUC<sub>12h</sub>-arvon n = 10

<sup>b</sup> lukuun ottamatta C<sub>min</sub>-arvoa alle määrittämissärajalla (LLOQ), viitestatuksen n = 10

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
---	--	--	--

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmannes (n=16)</b>	<b>Kolmas raskauskolmannes (n=14)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6-12 viikkoa) (n=15)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

<sup>a</sup> synnytyksen jälkeen n = 12, toisella raskauskolmanneksella n = 15 ja kolmannella raskauskolmanneksella n = 14

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavat: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  28 %,  $AUC_{12h}$  24 % ja  $C_{min}$  17 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  19 % ja  $AUC_{12h}$  17 % pienemmät ja  $C_{min}$  2 % suurempi synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  34 %,  $AUC_{12h}$  34 % ja  $C_{min}$  32 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  31 %,  $AUC_{12h}$  35 % ja  $C_{min}$  50 % pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa pelkkää darunaviiria on annettu hiirille, rotille ja koirille, ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää on annettu rotille ja koirille. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset 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 aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät ( $AUC$  -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisia 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 painonnousua 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 poikanen altistui

vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuksille 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. Keskenkasvuksilla 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-aivoesteeseen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää 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 naarailta havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenomia. 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 kilpirauhaskasvaimille. Suurimmilla 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.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Krospovidoni (tyyppi A) (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

**Darunavir Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (3350) (E1521)

Talkki (E553b)

**Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (3350) (E1521)  
Talkki (E553b)  
Paraoranssi (E110)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset: 18 kuukautta

Tablettipurkit: 30 kuukautta

Tablettipurkin avaamisen jälkeen: Käytettävä 6 kuukauden kuluessa. Säilytä alle 25°C

## 6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C.

Tablettipurkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- HDPE-tablettipurkit, joissa on polypropyleeninen (PP), lapsiturvallinen korkki
- Alumiini-PVC/PE/PVDC perforoituihin läpipainolevyt

Pakkauskoot:

### **Darunavir Sandoz 75 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Tablettipurkit: 480 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut läpipainolevyt: 10, 30, 60, 90, 120 kalvopäällysteistä tablettia.

### **Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Tablettipurkit: 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut läpipainolevyt: 10, 30, 60, 90, 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut yksittäispakatut läpipainolevyt: 60x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

75 mg: 33879

600 mg: 33880

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.3.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.03.2017