

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Medical Valley 400 mg kalvopäällysteinen tabletti
Darunavir Medical Valley 800 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Darunavir Medical Valley 400 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria (darunaviiripropyleeniglykolaattina).
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,25 mg paraoranssia (E110).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75,94 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55,55 mg propyleeniglykolia.

Darunavir Medical Valley 800 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (darunaviiripropyleeniglykolaattina).
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 151,88 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,1 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Darunavir Medical Valley 400 mg

Vaaleanoranssi, soikea tabletti, jossa kaiverrus ”400” toisella puolella. Mitat: pituus $18,2 \pm 0,2$ mm, leveys $9,2 \pm 0,2$ mm ja paksuus $5,7 \pm 0,4$ mm.

Darunavir Medical Valley 800 mg

Tummanpunainen, soikea tabletti, jossa kaiverrus ”800” toisella puolella. Mitat: pituus $21,4 \pm 0,2$ mm, leveys $10,8 \pm 0,2$ mm ja paksuus $8,0 \pm 0,4$ mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon.

Darunavir Medical Valley -valmisteen ja kobisistaatin yhdistelmä on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa aikuispotilaiden immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon (ks. kohta 4.2).

Darunavir Medical Valley 400 mg, 800 mg -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen HIV-1-infektion hoitoon aikuisille sekä vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 40-kiloisille pediatriisille potilaille:

- jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (ks. kohta 4.2).
- jotka ovat saaneet aiemmin antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM) ja plasman HIV-1 RNA -määrä on $< 100\,000$ kopiota/ml ja CD4⁺-solumäärä on ≥ 100 solua $\times 10^6/l$. Kun tällaiselle antiretroviruslääkitystä saaneelle

potilaalle harkitaan darunaviirihoidon aloittamista, genotyyppitestauksen on ohjattava darunaviirin käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-infektion hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Kun Darunavir Medical Valley -hoito on aloitettu, potilasta on neuvottava olemaan muuttamatta annosta tai lääkemuotoa ja keskeyttämättä hoitoa keskustelematta asiasta terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili riippuu siitä, käytetäänkö darunaviirin farmakokinetiikkaa tehostavana valmisteena ritonaviiria vai kobisistaattia. Darunaviirin käyttöä koskevat vasta-aiheet ja samanaikaisesti käytettäviä lääkityksiä koskevat suositukset riippuvat siitä, tehostetaanko hoitoa ritonaviirilla vai kobisistaatilla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Annostus

Darunavir Medical Valley otetaan aina suun kautta kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin (farmakokinetiikan tehostajia) kanssa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä kobisistaatin tai ritonaviirin valmisteyhteenveetoon tulee tarvittaessa tutustua ennen Darunavir Medical Valley -hoidon aloittamista. Kobisistaatti ei ole tarkoitettu hoito-ohjelmiin, joissa lääkitystä otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä pediatrien potilaiden hoitoon.

Darunaviiria voi olla saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät kykene nielemään darunaviiritabletteja.

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Suositusannos on 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Medical Valley 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)* ja joiden plasman HIV-1 RNA -määrä on $< 100\ 000$ kopiota/ml ja $CD4^+$ -solumäärä on ≥ 100 solua $\times 10^6/l$ (ks. kohta 4.1), 800 mg:n annos kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Medical Valley 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Ks. Darunavir Medical Valley 600 mg -tablettien valmisteyhteenveeto.

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

Pediatriiset (3–17-vuotiaat ja vähintään 40 kg:n painoiset) potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Suositusannos on 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunaviirin kanssa alle 18-vuotiaille lapsille annettavaa kobisistaattiannosta ei ole varmistettu.

Pediatriiset (3–17-vuotiaat ja vähintään 40 kg:n painoiset) potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Darunaviirin kanssa alle 18-vuotiaille lapsille annettavaa kobisistaattiannosta ei ole varmistettu.

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)* ja joiden plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4⁺-solumäärä on ≥ 100 solua x 10⁶/l (ks. kohta 4.1), voidaan käyttää 800 mg:n annosta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Medical Valley 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-geotyypin testausta ei ole saatavissa, käytetään 600 mg:n Darunavir Medical Valley -tablettien valmisteyhteenvedossa kuvattua suositusannosta.

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

Ohjeet, jos annos unohtuu

Jos kerran päivässä otettava darunaviirin ja/tai kobisistaatin tai ritonaviirin yhdistelmäannos myöhästyy alle 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty darunaviiri- ja kobisistaatti- tai ritonaviiriannos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annos myöhästyy yli 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, unohtunut annos tulee jättää väliin ja potilaan tulee jatkaa tavanomaisen annostusaikataulun noudattamista.

Nämä ohjeet perustuvat darunaviirin puoliintumisaikaan (kobisistaatin tai ritonaviirin yhteydessä) ja suositeltuun annosväliin (noin 24 tuntia).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Darunaviiri metaboloituu maksan kautta. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta darunaviiria 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 darunaviiri-altistusta ja heikentää lääkkeen turvallisuusprofiilia. Siksi darunaviiria 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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Kobisistaattia ei ole tutkittu dialyysihoitoa saavilla potilailla, joten darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytöstä tälle potilasryhmälle ei voida antaa suosituksia.

Kobisistaatti estää kreatiniinin tubulaarista erittymistä ja saattaa suurentaa hieman seerumin kreatiniinipitoisuutta ja pienentää hieman kreatiniinipuhdistumaa. Kreatiniinipuhdistuman käyttö munuaisten eliminaatiokapasiteetin arvioimiseen saattaa näin ollen johtaa harhaan. Kobisistaatin käyttöä darunaviirin farmakokinetiikan tehostajaksi ei saa siksi aloittaa potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min, jos jonkin samanaikaisesti käytettävän lääkeaineen annosta pitää muuttaa kreatiniinipuhdistuman perusteella. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiilifumaraatti ja adefoviiridipivoksiili.

Ks. tietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Pediatriset potilaat

Darunavir Medical Valley -valmistetta ei saa käyttää alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille pediatrisille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Pediatriset (alle 3-vuotiaat tai alle 15 kg:n painoiset) potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia.

Pediatriset (3–17-vuotiaat ja vähintään 40 kg:n painoiset) potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Darunaviiria 800 mg ja ritonaviiria 100 mg yhdistelmänä kerran vuorokaudessa saavien aiemmin hoitamattomien 12–17-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten nuorten darunaviirialtistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan hoitoalueella, joka on määritelty samaa annostusta saaville aikuisille. Koska darunaviiri 800 mg ja ritonaviiri 100 mg yhdistelmänä kerran päivässä on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4⁺-solumäärä on ≥ 100 solua x 10⁶/l, sama kerran päivässä annetun 800 mg:n darunaviiriannoksen käyttöaihe koskee aiemmin hoidettuja 3–17-vuotiaita ja vähintään 40 kg:n painoisia lapsia. Kobisistaatin ja darunaviirin yhdistelmän annostusta ei ole määritetty tälle potilasryhmälle.

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

Katso lasten annossuositukset 600 mg:n Darunavir Medical Valley -tablettien valmisteyhteenvedosta.

Darunaviiria ei saa käyttää alle 15 kg:n painoisille lapsille, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle. Darunaviiria ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsille turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen. Darunaviiria 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 Medical Valley -valmiste ja kobisistaatti tai 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).

Samanaikainen hoito seuraavilla lääkevalmisteilla, koska darunaviirin, ritonaviirin ja kobisistaatin pitoisuudet plasmassa oletettavasti pienenevät, ja terapeutinen vaikutus saattaa hävitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri:

- lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5).
- voimakas CYP3A:n induosori rifampisiini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet. Samanaikaisen käytön oletetaan pienentävän darunaviirin, ritonaviirin ja kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin mahdolliseen kehittymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri, mutta ei ritonaviirilla tehostettu darunaviiri:

- Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A:n induktiolle kuin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri. Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n induosorien kanssa on vasta-aiheista, koska ne saattavat vähentää altistusta kobisistaatille ja darunaviirille, mikä johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen. Voimakkaita CYP3A:n induosoreja ovat mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri estää sellaisten vaikuttavien aineiden eliminaatiota, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP3A-entsyymeistä, jolloin altistus samanaikaisesti annetulle lääkevalmisteelle suurenee. Samanaikainen hoito sellaisilla lääkevalmisteilla, joiden pitoisuuksien nousuun plasmassa liittyy vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten riski, on siksi vasta-aiheista (koskee joko ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua darunaviiria). Näitä vaikuttavia aineita ovat mm.

- alfutsosiini (adrenergisten alfa1-reseptorien salpaaja)
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini, systeeminen lidokaiini (rytmihäiriölääkkeitä/rintakipulääkkeitä)
- astemitsoli, terfenadiini (antihistamiineja)
- kolkisiini, jos sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (kihtilääkkeitä) (ks. kohta 4.5)
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
- elbasviiri/gratsopreviiri (suora hepatiitti C -viruslääke)
- sisapridi (ruoansulatuskanavan motiliteettia edistävä lääke)
- lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini, sertindoli (psykoosilääkkeitä/neuroleptejä) (ks. kohta 4.5)
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (sedatiiveja/unilääkkeitä) (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin yhteydessä noudatettava varovaisuutta, ks. kohta 4.5)
- sildenafili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä, avanafiili (PDE5-estäjiä)
- simvastatiini ja lovastatiini (HMG-CoA-reduktaasin estäjiä) (ks. kohta 4.5)
- tikagrelori (antitrombootinen valmiste) (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.

Darunaviiri pitää aina ottaa suun kautta yhdessä sen farmakokinetiikkaa tehostavan kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.2). Siksi on syytä tutustua kobisistaatin tai ritonaviirin valmisteyhteenvedoon ennen Darunavir Medical Valley -hoidon aloittamista.

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. Kobisistaatin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei suositella.

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

Antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneet potilaat – lääkkeenanto 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 darunaviiriresistenssiin 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 kuin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvaa hoitoa. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alatyppi kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Darunavir Medical Valley -valmisteen 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, joten sitä tulee 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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kliinisen kehitysvaiheen (N = 3 063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattoi liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin (< 0,1 %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, darunaviirihoito 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/ritonaviirin sekä raltegraviirin yhdistelmää sisältävää hoitoa saaville potilaille verrattuna potilaisiin, jotka saivat darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviiria (ks. kohta 4.8).

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Darunavir Medical Valley -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia sulfonamideille.

Maksatoksisuus

Darunaviirin käytön yhteydessä on raportoitu lääkehoitoon liittyvää hepatiittia (esim. akuutti hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kliinisen kehitysvaiheen (N = 3063) aikana hepatiittia raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmällä. Poikkeavuudet maksan toiminnassa, kuten vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava maksahaittavaikutus, 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 darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmällä, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmällä, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksen 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 Medical Valley -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi darunaviiria tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Erityiset varotoimet tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosmuutokset 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 peritoneaaldialyysissä. Tästä syystä erityiset varotoimet tai annosmuutokset eivät ole tarpeen näiden potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Kobisistaattia ei ole tutkittu dialyysihoidon saavilla potilailla, joten darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytöstä tälle potilasryhmälle ei voida antaa suosituksia (ks. kohta 4.2).

Kobisistaatti pienentää arvioitua kreatiniinipuhdistumaa estämällä kreatiniinin tubulaarista eritystä. Tämä pitää ottaa huomioon, jos darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää annetaan potilaalle, jonka samanaikaisesti käyttämien lääkevalmisteiden annosta pitää säätää laskennallisen kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. kohta 4.2 ja kobisistaatin valmisteyhteenveto).

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa siitä, liittyykö tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja kobisistaatin yhdistelmäkäyttöön suurempi munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riski kuin hoito-ohjelmiin, joissa tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytetään ilman kobisistaattia.

Hemofiliapotilaat

Proteaaasin estäjähoitoa saaneilla tyyppin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja iohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaaasin 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 yhdistelmähoidon aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latenteja opportunistipatogeenia kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (tunnettiin aiemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa

aloittaa hoito. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös herpes simplex- ja herpes zoster -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

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

Farmakokinetiikan tehostaja ja samanaikaisesti käytettävät lääkkeet

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili on erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen vaikutusta ritonaviirilla vai kobisistaatilla:

- Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A:n induktiolle: darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n induosorien kanssa on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja samanaikaista käyttöä heikkojen tai kohtalaisten CYP3A:n induosorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän, rifampisiinin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- Kobisistaatilla ei ritonaviirista poiketen ole entsyymejä tai kuljettajaproteiineja indusoivia vaikutuksia (ks. kohta 4.5). Jos farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri vaihdetaan kobisistaattiin, darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmäkäytössä pitää olla kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan varovainen, etenkin jos jonkin samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen annosta on titrattu tai säädetty sinä aikana, kun farmakokinetiikan tehostajana oli käytössä ritonaviiri. Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen annosta saattaa olla tällöin tarpeen pienentää.

Efavirentsin käyttö yhdessä kerran vuorokaudessa annettavan darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoidon kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C_{min}). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n Darunavir Medical Valley -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää. Ks. Darunavir Medical Valley 600 mg -tablettien valmisteyhteenveto (ks. kohta 4.5).

Darunavir Medical Valley 400 mg -tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Darunavir Medical Valley 400 mg, 800 mg -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Darunavir Medical Valley 400 mg, 800 mg -tabletit sisältävät propyleeniglykolia.

Darunavir Medical Valley 400 mg -tabletit sisältävät 55,55 mg propyleeniglykolia yhdessä kalvopäällysteisessä tabletissa. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Darunavir Medical Valley 800 mg -tabletit sisältävät 111,1 mg propyleeniglykolia yhdessä kalvopäällysteisessä tabletissa. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

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

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili saattaa olla erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, tehostetaanko darunaviirin farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Jos farmakokinetiikkaa tehostava lääkevalmiste vaihdetaan ritonaviirista kobisistaattiin, ensimmäisellä hoitokerralla on aiheellista noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Darunaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet (ritonaviiri farmakokineetiikan tehostajana)

Darunaviiri ja ritonaviiri metaboloituvat CYP3A-entsyymin välityksellä. CYP3A:n aktiivisuutta indusoivien lääkevalmisteiden voidaan olettaa lisäävän darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin näiden yhdisteiden pitoisuudet plasmassa pienenevät. Tällä tavoin pienentynyt plasman darunaviiripitoisuus johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja mahdollisesti resistenssin kehittymiseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vasta-aiheisia CYP3A:n indusoreja ovat mm. rifampisiini, mäkikuisma ja lopinaviiri.

Darunaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö muiden CYP3A:ta estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa vähentää darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella ja varovaisuutta on syytä noudattaa. Yhteisvaikutukset tällaisten valmisteiden kanssa kuvataan yhteisvaikutustaulukossa jäljempänä (esim. indinaviiri, atsoliryhmään kuuluvat systeemisesti käytettävät sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli ja klotrimatsoli).

Darunaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet (kobisistaatti farmakokineetiikan tehostajana)

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat CYP3A-entsyymin välityksellä, joten CYP3A:n indusorien samanaikainen käyttö saattaa johtaa terapeuttista altistusta pienempään darunaviirialtistukseen plasmassa. Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A-induktiolle kuin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri: darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. mäkikuisman, rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista käyttöä heikkojen tai kohtalaisten CYP3A:n indusorien (esim. efavirentsin, etraviriinin, nevirapiinin, bosepreviirin, telapreviirin, flutikasonin ja bosentaanin) kanssa ei suositella (ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

Samat suositukset koskevat voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä riippumatta siitä, käytetäänkö darunaviirin tehostajana ritonaviiria vai kobisistaattia (ks. edellä).

Lääkevalmisteet, joihin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa

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.

Darunaviirin 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 haittatapahtumien 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. 150 mg:n kobisistaattiannos yhdessä 800 mg:n darunaviiriannoksen kanssa kerran päivässä tehostaa darunaviirin farmakokineettisiä parametreja ritonaviiriin verrannollisesti (ks. kohta 5.2). Siksi darunaviirin kanssa pitää aina käyttää jotakin sen farmakokinetiikkaa tehostavaa valmistetta (ks. kohta 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, rosiglitasonin, 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. dabigatraanieteksilatti, digoksiini, statiinit ja bosentaani, ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä) suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Lääkevalmisteet, joihin kobisistaatilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa

Ritonaviirilla tehostetun darunaviirin osalta annetut CYP3A4:n, CYP2D6:n, P-glykoproteiinin, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja koskevat suositukset ovat riittäviä myös kobisistaatilla tehostetun darunaviirin osalta (ks. vasta-aiheet ja edellisessä kohdassa esitetyt suositukset). 150 mg:n kobisistaattiansos yhdessä 800 mg:n darunaviiriannoksen kanssa kerran päivässä tehostaa darunaviirin farmakokineettisiä parametreja ritonaviiriin verrannollisesti (ks. kohta 5.2).

Kobisistaatti ei ritonaviirista poiketen induoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT1A1. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutustaulukko

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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 aiheellinen.

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili on erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, käytetäänkö darunaviirin farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria vai kobisistaattia. Taulukon yhteisvaikutustutkimuksista yhdessäkään ei ole käytetty kobisistaatilla tehostettua darunaviiria. Suositukset ovat samat, jos muuta ei ole erityisesti mainittu. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

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 vaihteluvälin 80–125 % sisäpuolella (↔), alapuolella (↓) vai yläpuolella (↑).

Farmakokinetiikkaa tehostava valmiste on mainittu seuraavassa taulukossa, jos näihin liittyvät suositukset ovat erilaiset. Kun darunaviiria koskeva suositus on sama riippumatta siitä, käytetäänkö sitä pieniannoksisen ritonaviirin vai kobisistaatin kanssa, terminä käytetään "tehostettu darunaviiri".

YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA		
Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Suositukset samanaikaiseen käyttöön liittyen
HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38 % dolutegraviiri C _{max} ↓ 11 % darunaviiri ↔*	Dolutegraviiria voidaan käyttää tehostetun darunaviirin kanssa ilman annoksen muuttamista.

	* Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	
Elvitegraviiri	<p>elvitegraviiri AUC ↔ elvitegraviiri C_{min} ↔ elvitegraviiri C_{max} ↔ darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 17 % darunaviiri C_{max} ↔</p>	<p>Kun darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään yhdessä elvitegraviirin kanssa, elvitegraviirin annos on 150 mg kerran vuorokaudessa.</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa, sillä tällaiselle yhdistelmälle ei ole vahvistettuja annostussuosituksia.</p> <p>Muiden darunaviiriannosten tai elvitegraviiri/kobisistaattiannosten farmakokinetiikkaa ja annostusohjeita ei ole vahvistettu. Tästä syystä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä muilla annoksilla kuin 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä elvitegraviirin kanssa ei suositella. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä elvitegraviirin kanssa kobisistaattia käytettäessä ei suositella.</p>
Raltegraviiri	Jotkin kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Tehostetun darunaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	<p>didanosiini AUC ↓ 9 % didanosiini C_{min} ND didanosiini C_{max} ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↔ darunaviiri C_{max} ↔</p>	<p>Tehostetun darunaviirin ja didanosiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.</p> <p>Didanosiini annetaan tyhjään mahaan, ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan tehostetun darunaviirin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.</p>
Tenofoviirisoprosiili- fumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C_{min} ↑ 37 % tenofoviiri C_{max} ↑ 24 % [#] darunaviiri AUC ↑ 21 % [#] darunaviiri C_{min} ↑ 24 % [#] darunaviiri C_{max} ↑ 16 %</p>	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä tenofoviirin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai

	(tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	hän käyttää munuaistoksia valmisteita. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö tenofoviiriannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella.
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 lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia tehostetun darunaviirin kanssa.	Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö emtrisitabiini- tai lamivudiiniannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella.
<i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirentsi AUC ↑ 21 % efavirentsi C _{min} ↑ 17 % efavirentsi C _{max} ↑ 15 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C _{min} ↓ 31 % #darunaviiri C _{max} ↓ 15 % (efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsiannoksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin (800 mg/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 darunaviiriannosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37 % etraviriini C _{min} ↓ 49 % etraviriini C _{max} ↓ 32 % darunaviiri AUC ↑ 15 % darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Samanaikaista käyttöä darunaviirin

		ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini C _{min} ↑ 47 % nevirapiini C _{max} ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C _{min} ↑ 178 % rilpiviriini C _{max} ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11 % darunaviiri C _{max} ↔	Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.
HIV-proteaaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C _{min} ↑ 52 % atatsanaviiri C _{max} ↓ 11 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ 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. 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.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	indinaviiri AUC ↑ 23 % indinaviiri C _{min} ↑ 125 % indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24 % #darunaviiri C _{min} ↑ 44 % #darunaviiri C _{max} ↑ 11 % Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). 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	Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).

	vuorokaudessa) kanssa.	
Sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↓ 26 % # darunaviiri C _{min} ↓ 42 % # darunaviiri C _{max} ↓ 17 % sakinaviiri AUC ↓ 6 % sakinaviiri C _{min} ↓ 18 % sakinaviiri C _{max} ↓ 6 % Sakinaviiri: sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (1 000/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin sakinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (1 000/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).
HIV-proteaaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos[†]		
Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↑ 9 % lopinaviiri C _{min} ↑ 23 % lopinaviiri C _{max} ↓ 2 % darunaviiri AUC ↓ 38 % ‡ darunaviiri C _{min} ↓ 51 % ‡ darunaviiri C _{max} ↓ 21 % ‡ lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13 % lopinaviiri C _{max} ↑ 11 % darunaviiri AUC ↓ 41 % darunaviiri C _{min} ↓ 55 % darunaviiri C _{max} ↓ 21 % ‡ perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin	Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä asianmukaisia yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi tehostetun darunaviirin käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa		
CCR5:N ESTÄJÄT		
Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa	maraviroki AUC ↑ 305 % maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129 % darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa	Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.
α₁-ADRENOSEPTORIANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Darunaviirin voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Alfutsosiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANESTESIA-AINEET		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten tehostettu darunaviiri saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.
RYTHMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET		
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini	Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos

Propafenoni Amiodaroni Bepriidiili Dronedaroni Lidokaiini (systeeminen) Kinidiini Ranolatsiini	plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa. Tehostetun darunaviirin ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, systeemisen lidokaiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61 % digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29 % (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että tehostettua darunaviiria 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.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	klaritromysiini AUC ↑ 57 % klaritromysiini C _{min} ↑ 174 % klaritromysiini C _{max} ↑ 26 % # darunaviiri AUC ↓ 13 % # darunaviiri C _{min} ↑ 1 % # darunaviiri C _{max} ↓ 17 % 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun lääkeainetta käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu klaritromysiiniannos on tarkistettava klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
ANTIKOAGULANTIT		
Apiksabaani Dabigatraanieteksilatti Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.	INR-arvojen seurantaa suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-

		aiheista (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	<p>karbamatsepiini AUC ↑ 45 % karbamatsepiini C_{min} ↑ 54 % karbamatsepiini C_{max} ↑ 43 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 15 % darunaviiri C_{max} ↔</p>	<p>Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos darunaviirin 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 darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p> <p>Karbamatsepiinin käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
MASENNUSLÄÄKKEET		
<p>Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni</p>	<p>paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C_{min} ↓ 37 % paroksetiini C_{max} ↓ 36 % [#]darunaviiri AUC ↔ [#]darunaviiri C_{min} ↔ [#]darunaviiri C_{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49 % sertraliini C_{min} ↓ 49 % sertraliini C_{max} ↓ 44 % [#]darunaviiri AUC ↔ [#]darunaviiri C_{min} ↓ 6 % [#]darunaviiri C_{max} ↔</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää koskevista tiedoista poiketen suurentaa näiden masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen).</p> <p>Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen klinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito tehostetulla darunaviirilla, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.</p> <p>Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, klininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.</p>
DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini	Ei tutkittu. Darunaviirin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan metformiinipitoisuutta plasmassa. (MATE1:n estyminen)	Jos potilas käyttää darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää, potilaan tarkkaa seuranta ja metformiiniannoksen muuttamista suositellaan.

		(Ei koske darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää)
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio) Samanaikainen käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tai pienentää vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien estyminen)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa	ketokonatsoli AUC ↑ 212 % ketokonatsoli C _{min} ↑ 868 % ketokonatsoli C _{max} ↑ 111 % # darunaviiri AUC ↑ 42 % # darunaviiri C _{min} ↑ 73 % # darunaviiri C _{max} ↑ 21 % (CYP3A:n estyminen)	Kun ketokonatsolia käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa, varovaisuus on tarpeen ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, ketokonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Flukonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa (P-gp:n estyminen), ja posakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.
Itrakonatsoli	Ei tutkittu. Itrakonatsolin samanaikainen systeeminen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa voi suurentaa darunaviirin ja itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Jos tehostettua darunaviiria käytetään samanaikaisesti, varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa, jos klotrimatsolin samanaikainen käyttö on tarpeen.
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja tehostetun darunaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
MALARIALÄÄKKEET		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka	artemeetteri AUC ↓ 16 % artemeetteri C _{min} ↔	Tehostetun darunaviirin ja artemeetterin/lumefantriinin

<p>annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti</p>	<p>artemeetteri C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C_{min} ↔ dihydroartemisiniini C_{max} ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C_{min} ↑ 126 % lumefantriini C_{max} ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 13 % darunaviiri C_{max} ↔</p>	<p>yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.</p>
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
<p>Rifampisiini Rifapentiini</p>	<p>Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n indusoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymien induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisten ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.</p>	<p>Rifapentiinin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi</p>	<p>rifabutiini AUC^{**} ↑ 55 % rifabutiini C_{min} ^{**} ↑ ND rifabutiini C_{max} ^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53 % darunaviiri C_{min} ↑ 68 % darunaviiri C_{max} ↑ 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 darunaviirin 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 (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C_{max} säilyi vastaavana.</p> <p>Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.</p> <p>(Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun darunaviirin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin</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 darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava.</p> <p>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.</p> <p>Darunaviirin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta darunaviirin 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>

	samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.	Rifabutiinin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.
SYÖPÄLÄÄKKEET		
Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini Everolimuusi	Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy. Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Everolimuusin ja tehostetun darunaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET		
Tikagrelori	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa tikagrelorialtistusta huomattavasti.	Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).
PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
Ketiapiini	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Tehostetun darunaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää. Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
BEETASALPAAJAT		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
KALSIUMINESTÄJÄT		
Amlodipiini Diltiatseemi	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin voidaan olettaa suurentavan	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen

Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)	seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)	Flutikasoni: 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 suurensivat merkittävästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienensivät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistojen heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta. Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.	Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten suppression, kehittymistä. Samanaikaista käyttöä CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien kanssa ei suositella, elleivät potilaan mahdollisesti saamat edut ole riskejä suuremmat. Potilasta pitää tällöin tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten havaitsemiseksi. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. intranasaalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.
Deksametasoni (systeemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.
ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanhoidon siedettävyyttä on seurattava. Bosentaanin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.
SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
NS3-4A-proteasiin estäjät		
Elbasviiri/gratsopreviiri	Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Telapreviiri	telapreviiri AUC ↓ 35 %	Telapreviirin käyttöä yhdessä

750 mg 8 tunnin välein	telapreviiri C_{\min} ↓ 32 % telapreviiri C_{\max} ↓ 36 % darunaviiri AUC_{12} ↓ 40 % darunaviiri C_{\min} ↓ 42 % darunaviiri C_{\max} ↓ 40 %	tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
Bosepreviiri 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa	bosepreviiri AUC ↓ 32 % bosepreviiri C_{\min} ↓ 35 % bosepreviiri C_{\max} ↓ 25 % darunaviiri AUC ↓ 44 % darunaviiri C_{\min} ↓ 59 % darunaviiri C_{\max} ↓ 36 %	Bosepreviirin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
Simepreviiri	simepreviiri AUC ↑ 159 % simepreviiri C_{\min} ↑ 358 % simepreviiri C_{\max} ↑ 79 % darunaviiri AUC ↑ 18 % darunaviiri C_{\min} ↑ 31 % darunaviiri C_{\max} ↔ Simepreviiriannos oli tässä yhteisvaikutustutkimuksessa 50 mg, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonavirin yhdistelmän kanssa, ja vertailu tehtiin pelkästään 150 mg simepreviiriä saaneeseen hoitoryhmään.	Simepreviirin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän darunaviirin tai sen farmakokinetiikkaa tehostavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP450:n induktio)	Tehostettua darunaviiria 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-valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonavirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rhabdomyolyyssia. Näin ollen tehostetun darunaviirin 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_{\min} ↑ ≈5,5–10-kertainen atorvastatiini C_{\max} ↑ ≈2-kertainen # darunaviiri	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin 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 % [†] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63 % [†] yhdessä rajatussa alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
Rosuvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	rosuvastatiini AUC ↑ 48 % [‡] rosuvastatiini C _{max} ↑ 144 % [‡] [‡] perustuu julkaistuihin tietoihin	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Tehostettua darunaviiriä voidaan käyttää samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO		
Metadoni yksilöllinen annos 55– 150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C _{min} ↓ 15 % R(-) metadoni C _{max} ↓ 24 % Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa suurentaa plasman metadonipitoisuutta	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan kliinistä seuranta

	(ks. kobisistaatin valmisteyhteenveto).	suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36 % naloksoni AUC ↔ naloksoni C _{min} ND naloksoni C _{max} ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisessä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattitoksisuuden havaitsemiseksi.
ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa	etinyyliestradioli AUC ↓ 44 % etinyyliestradioli C _{min} ↓ 62 % etinyyliestradioli C _{max} ↓ 32 % noretisteroni AUC ↓ 14 % noretisteroni C _{min} ↓ 30 % noretisteroni C _{max} ↔	Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeeni-pohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni-korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT		
Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafili Sildenafilfiili Tadalafiili Vardenafiili	Yhteisvaikutustutkimuksessa [#] todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.	Avanafilin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon tehostetun darunaviirin kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö sildenafilin, vardenafiilin tai tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.
Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafilfiili Tadalafiili	Ei tutkittu. Sildenafilin tai tadalafiilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafiilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Sildenafilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei ole osoitettu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara on suurentunut. Tämän vuoksi tehostetun darunaviirin ja

		sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C _{min} ↔ # darunaviiri C _{max} ↔	Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
SEDATIIVIT/UNILAAKKEET		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Midatsolaami (parenteraalinen) Tsolpideemi	Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia. Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä tehostetun darunaviirin 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.	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita. Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin 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. Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Midatsolaami (suun kautta) Triatsolaami		

† Darunaviirin ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen sekä muiden HIV-proteaasin estäjien (esim. (fos)amprenaviiri, nelfinaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilailla ei ole osoitettu. Tämänhetkisten hoitosuosituksen 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.

Darunaviirin 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 Medical Valley -valmisteen ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö darunaviiri ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1 000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi darunaviiria saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä missään tilanteissa.

Hedelmällisyys

Darunaviirin 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

Darunaviirin ja kobisistaatin tai ritonaviirin yhdistelmällä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin 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 = 2 613 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 kokonaiskeston keskiarvo oli 95,3 viikkoa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportteina ilmoitetut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia reaktioita olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, trombosytopenia, osteonekroosi, ripuli, hepatiitti ja kuume.

Aiemmin hoitamattomille potilaille annoksella 800/100 mg kerran vuorokaudessa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoon turvallisuusprofiili oli 96 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä samankaltainen kuin aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettu turvallisuusprofiili darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitossa 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 vuorokaudessa annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito oli kestänyt keskimäärin 162,5 viikkoa.

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmällä tehdyn vaiheen III kliinisen tutkimuksen GS-US-216-130 (N = 313 aiemmin hoitamattomaa ja aiempaa hoitoa saanutta tutkittavaa) aikana 66,5 %:lla tutkittavista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Hoidon keskikesto oli 58,4 viikkoa. Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat ripuli (28 %), pahoinvointi (23 %) ja ihottuma (16 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat diabetes mellitus, (lääkeaine)yliherkkyys, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, ihottuma ja oksentelu.

Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Haittavaikutustaulukko

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

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofilimäärän 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 verokkyys (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kiertohuimaus
<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 välikarsina</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, verioksemmus, 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, GGT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
yleinen	ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, yleistynyt 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	luurankolihashen jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, nykturia, 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

Aikuispotilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Esiintymistiheys</i>	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
yleinen	(lääkeaine)yliherkkyys
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	epätavalliset unet
<i>Hermosto</i>	
hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
yleinen	oksentelu, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat, suurentunut haimaentsyymipitoisuus
melko harvinainen	akuutti haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	suurentunut maksaentsyymipitoisuus
melko harvinainen	hepatiitti*, sytolyttinen hepatiitti*
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	

hyvin yleinen	ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti)
yleinen	angioedeema, kutina, nokkosihottuma
harvinainen	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	lihaskipu
melko harvinainen	osteonekroosi*
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	väsytys
melko harvinainen	voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

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

Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani, kun hoitoa jatkettiin. Vaikean ihoreaktion yhteydessä ks. varoitukset kohdassa 4.4. Kerran päivässä otettavien 800 mg:n darunaviiriannosten käyttöä yhdistelmänä kerran päivässä otettavien 150 mg:n kobisistaattiannosten ja muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa selvittäneessä yhden hoitoryhmän tutkimuksessa 2,2 % potilaista lopetti hoidon ihottuman vuoksi.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää. Ihottuman, jonka tutkija katsoi liittyvän lääkehoitoon, yleisyys oli samaa luokkaa. 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 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 rابدomyolyysia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyymistäjää (NRTI-lääkkeitä).

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

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota 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 pediatrista potilasta, 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) pediatrista potilasta, jotka saivat darunaviirioraalisen suspension 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 pediatrista 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 pediatrisilla 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 1 968 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Darunaviiriin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3 200 mg pelkkää darunaviiri-oraaliliuosta ja jopa 1 600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviiriin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Darunaviiriyliannostuksen hoito koostuu yleisistä tukitoimista, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Imeytymätön vaikuttava aine voidaan tarvittaessa eliminoida oksennuttamalla.

Myös lääkeliittä voidaan antaa imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi. Darunaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Darunaviiri on HIV-1-proteaasin dimeroinnin ja katalyyttisen vaikutuksen estäjä ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Se estää selektiivisesti HI-viruksen koodaamien gag-pol-polyproteiinien pilkkomista infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsien, 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 mononukleaarisoluuissa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC_{50} -arvojen mediaani 1,2–8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml)). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alatyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alatyypin primaarisia isolaatteja vastaan (EC_{50} -arvot $< 0,1$ –4,3 nM).

Nämä EC_{50} -arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87 μm :sta $> 100 \mu\text{m}$: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 darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmälle 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 darunaviiriin EC_{50} -arvon kerrannaismuutokseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaismuutos lähtötilanteessa oli ≤ 10 , ne olivat herkkiä; kun kerrannaismuutos

lähtötilanteessa oli > 10–40, herkkyys oli heikentynyt; ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuusmuutos lähtötilanteessa oli > 40, olivat resistenttejä (ks. Kliinisten tutkimusten tulokset).

Darunaviirin/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 harvimmin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa ja joita hoidettiin ensimmäistä kertaa darunaviirin ja muun antiretroviruslääkkeen yhdistelmällä.

Seuraavassa taulukossa esitetään HIV-1-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja herkkyiden häviäminen proteaasin estäjähoitoon potilailla, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ARTEMIS-, ODIN- ja TITAN-tutkimusten päätetapahtuman yhteydessä.

	ARTEMIS viikko 192	ODIN viikko 48		TITAN viikko 48
	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 ^a , 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 parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita ^b 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 parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyypit, 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
sakinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

^a 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)

^b IAS-USA-luettelot

HIV-1-viruksen kehittymistä resistentiksi havaittiin harvoin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa ja joita hoidettiin ensimmäistä kertaa kerran päivässä otettavalla

darunaviiriin ja kobisistaatin yhdistelmällä yhdessä muun antiretroviruslääkehoidon kanssa sekä aiempaa antiretroviruslääkehoitoa saaneilla potilailla, joilla ei esiintynyt darunaviirestensiin liittyviä mutaatioita (RAM) ja jotka saivat darunaviiriin ja kobisistaatin yhdistelmää yhdessä muun antiretroviruslääkehoidon kanssa. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 päätetapahtuman ajankohtana virologisten epäonnistumisten yhteydessä todettu HIV-1-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja resistenssi proteaasin estäjille.

GS-US-216-130 viikko 48		
	Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa N = 295	Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa N = 18
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ^a ja joille genotyyppitietojen perusteella oli kehittynyt mutaatioita ^b päätetapahtuman yhteydessä, n/N		
Ensisijaiset proteaasin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)	0/8	1/7
Proteaasin estäjäresistenssiin liittyvät mutaatiot	2/8	1/7
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ^a ja joiden fenotyyppitiedot osoittivat resistenssin proteaasin estäjille päätetapahtuman yhteydessä ^c , n/N		
HIV-proteaasin estäjä		
darunaviiri	0/8	0/7
amprenaviiri	0/8	0/7
atatsanaviiri	0/8	0/7
indinaviiri	0/8	0/7
lopinaviiri	0/8	0/7
sakinaviiri	0/8	0/7
tipranaviiri	0/8	0/7

^a Virologiseksi epäonnistumiseksi on määritelty: ei lainkaan virologista suppressiota: virusmäärän varmistettu väheneminen HIV-1 RNA < 1 log₁₀ lähtötilanteesta ja ≥ 50 kopiota/ml viikolla 8; rebound-potilas: HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, minkä jälkeen HIV-1 RNA -määräksi varmistettu ≥ 400 kopiota/ml tai varmistettu suureneminen > 1 log₁₀ HIV-1 RNA pienimmästä virusmäärästä; hoitoa lopetettaessa HIV-1 RNA ≥ 400 kopiota/ml viimeisellä käynnillä

^b IAS-USA-luettelot

^c Tutkimuksen GS-US216-130 lähtötilanteen fenotyyppitietoja ei ollut saatavissa

Ristiresistenssi

Amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille ja/tai tipranaviirille resistenteistä 3 309 kliinisestä isolaatista 90 %:lla darunaviiriin kerrannaisuutos 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. Tutkimuksen GS-US-216-130 virologisten epäonnistumisten yhteydessä ei havaittu ristiresistenssiä muille HIV-proteaasin estäjille.

Kliinisten tutkimusten tulokset

Kobisistaatista aiheutuvaa darunaviiriin farmakokinetikkaa tehostavaa vaikutusta arvioitiin terveillä tutkittavilla vaiheen I tutkimuksessa, jossa annettiin 800 mg darunaviiria joko 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Darunaviiriin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit olivat verrannolliset riippumatta siitä, käytettiinkö tehostajana kobisistaattia vai ritonaviiria. Ks. tietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

Aikuispotilaat

Kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n darunaviiriannoksen ja kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen yhdistelmän teho potilailla, jotka eivät ole tai ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

GS-US-216-130 on yhden hoitoryhmän avoin vaiheen III tutkimus, jossa arvioitiin darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 313:lla HIV-1-infektiota sairastavalla aikuispotilaalla (295 aiemmin hoitamattomaa ja 18 aiempaa hoitoa saanutta). Nämä potilaat saivat kerran vuorokaudessa otettavien 800 mg:n darunaviiriannosten ja kerran vuorokaudessa otettavien 150 mg:n kobisistaattiannosten yhdistelmää yhdessä tutkijan valitsemista kahdesta aktiivisesta NRTI-lääkkeestä koostuvan perushoidon kanssa.

Tähän tutkimukseen osallistujiksi soveltuneilla HIV-1-infektiopotilailla oli seulonnassa genotyyppi, johon ei liittynyt darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAM), ja plasman HIV-1 RNA -määrä oli $\geq 1\ 000$ kopiota/ml. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 tehon tiedot viikolla 48 tehdystä analyysistä:

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

^b Laskelmat perustuvat viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward)

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

Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän (800/100 mg kerran vuorokaudessa) teho perustuu satunnaistetusta, kontrolloidusta, avoimesta vaiheen III ARTEMIS-tutkimuksesta 192 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa). Tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg) lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/200 mg vuorokaudessa, joka annettiin kahdesti vuorokaudessa tai kerran vuorokaudessa). Kummassakin ryhmässä käytettiin kiinteänä perushoitona kerran vuorokaudessa otettavia 300 mg:n tenofoviirisoproksilifumaraattiannoksia ja kerran vuorokaudessa otettavia 200 mg:n emtrisitabiiniannoksia.

Seuraavassa taulukossa esitetään ARTEMIS-tutkimuksen 48 viikon ja 96 viikon analyysiin perustuvat tehotiedot:

ARTEMIS	
Viikko 48 ^a	Viikko 96 ^b

<i>Hoitotulokset</i>	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaude ssa N = 343	Lopinaviiri/ ritonaviiri 800/200 mg /vrk N = 346	Hoitojen ero (luottamusväl i95 %)	Darunaviiri/ri tonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudess a N = 343	Lopinaviiri/ri tonaviiri 800/200 mg/ vrk N = 346	Hoitojen ero (luottamusväl i95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota /ml Kaikki potilaat	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Lähtötilanteen HIV-RNA < 100,000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Lähtötilanteen HIV-RNA ≥ 100,000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Lähtötilanteen CD4 ⁺ - solumäärä < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Lähtötilanteen CD4 ⁺ - solumäärä ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
CD4 ⁺ -solumäärän muutos (mediaani) lähtötilanteesta (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

a Tiedot perustuvat viikolla 48 tehtyihin analyyseihin

b Tiedot perustuvat viikolla 96 tehtyihin analyyseihin

c Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

d Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon

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

Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmähoiton virologisen vasteen samanveroisuus (non-inferiority) määriteltiin niiden potilaiden prosentiosuudeksi, joiden plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli < 50 kopiota/ml, mikä osoitettiin (ennalta määritellyllä 12 %:n samanveroisuusmarginaalilla) viikon 48 analyysissä sekä Intent-To-Treat (ITT)- että On Protocol (OP) -potilasjoukoissa. Nämä tulokset varmistettiin ARTEMIS-tutkimuksen 96 viikon tietojen analyysissä. Tulokset säilyivät ARTEMIS-tutkimuksessa 192 hoitoviikkoon saakka.

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

ODIN on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaan darunaviirin/ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviirin/ritonaviirin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla HIV-1-infektiopotilailla, 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			
<i>Tulokset</i>	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 ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^p
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 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
HIV-1-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 ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4 ⁺ -solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon

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

d Keskiarvojen erot

e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviiri/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 < 100 solua x 10⁶/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypit on muu kuin B, on vain vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

12 – < 18-vuotiaat ja vähintään 40 kg:n painoiset pediatriset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

DIONE on avoin vaiheen II tutkimus, jossa tutkittiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 12:lla HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18-vuotiaisiin ja painoivat vähintään 40 kg eivätkä olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Nämä potilaat saivat darunaviiria yhdessä ritonaviirin (800/100 mg) kanssa kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin plasman HIV-1 RNA -viruskuorman väheneminen vähintään 1,0 log₁₀ lähtötilanteeseen nähden.

DIONE	
Hoitotulokset viikolla 48	Darunaviiri/ritonaviiri

	N = 12
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	83,3 % (10)
CD4 ⁺ -solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	14
CD4 ⁺ -solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta ^b	221
Plasman viruskuorman pieneneminen $\geq 1,0 \log_{10}$ lähtötilanteesta	100 %

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Laskelmassa tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi: jos potilas vetäytyi tutkimuksesta ennen sen päättymistä, muutos laskelmassa on 0.

Lisää klinisiä tutkimustuloksia antiretroviraalista hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatrisilla potilailla on Darunavir Medical Valley 600 mg -tablettien valmisteyhteenvedossa.

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:llä 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 kobisistaatin tai 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 α_1 -glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen, ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

Darunaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta. Kobisistaatti ja ritonaviiri ovat CYP3A:n estäjiä, joten ne suurentavat darunaviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti.

Ks. tiedot kobisistaatin farmakokineettisistä ominaisuuksista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

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 tyhjään mahaan, kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytetyn darunaviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on pienempi kuin siinä tapauksessa, että lääke otetaan aterian yhteydessä. Tästä syystä Darunavir Medical Valley -tabletit tulee aina ottaa kobisistaatin tai ritonaviirin ja ruoan kanssa. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

^{14}C -darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 % ^{14}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 kahdesti vuorokaudessa annetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokineettinen analyysi osoitti, että käytetyillä darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän painonmukaisilla annoksilla näiden lasten altistus darunaviirille oli verrannollinen aikuisilla todettuun altistukseen, kun aikuisille oli annettu darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää annoksella 600 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokineetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatrisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti darunaviirialtistukseen, joka oli verrannollinen aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin/ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmän jälkeen todettuun darunaviirialtistukseen nähden (ks. kohta 4.2). Iältään 3 – < 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden darunaviirialtistuksen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio varmistivat lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaitut darunaviirialtistukset ja mahdollistivat kerran vuorokaudessa

otettavan Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän painoon perustuvan annosmäärityksen vähintään 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille, jotka joko eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai ovat saaneet aiempaa hoitoa, mutta darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMeja* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4⁺ solumäärä on ≥ 100 solua x 10⁶/l (ks. kohta 4.2).

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

Iäkkäät potilaat

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

Sukupuoli

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Darunaviirin/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 darunaviiria tulee antaa varoen. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokineetikkaan 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 800/100 mg kerran vuorokaudessa 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.

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			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 11)^a	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 11)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 11)
C _{max} , ng/ml	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC _{12h} , ng.h/ml	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020

C_{\min} , ng/ml ^b	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268
---------------------------------	---------------	---------------	---------------

^a AUC_{12h}-arvon n = 10

^b lukuun ottamatta C_{\min} -arvoa alle määrittäjärajaa (LLOQ), synnytyksen jälkeen n = 10

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			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 16)	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 14)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 15)
C_{\max} , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC _{24h} , ng.h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C_{\min} , ng/ml ^a	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

^a 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_{24h} ja C_{\min}) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella C_{\max} 34 %, AUC_{24h} 34 % ja C_{\min} 32 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella C_{\max} 31 %, AUC_{24h} 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 aktivoituneen 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-elimien, 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 1 000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä

hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästyi 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 kautta, ja/tai emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuaisille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuaisilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1 000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaissannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi darunaviirin 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 1 000 mg/kg ja rotille annoksella 50, 150 ja 500 mg/kg. Molempien lajien uroksilla ja naaraila 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 darunaviiri-altistus (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

Sisäkerros

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K30

Krospovidoni

Kolloidinen vedetön piiidioksidi

Ulkokerros

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Darunavir Medical Valley 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Päällyste (oranssi-2), aineosat:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogolit (E1521)

Talkki (E553b)

Paraoranssi (E110)

Darunavir Medical Valley 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

Päällyste (punainen), aineosat:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogolit (E1521)

Punainen rautaoksidi (E172)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pahvipakkauksessa oleva valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki ja induktiosinetointi, sekä pakkausseloste.

Pakkauskoot:

Darunavir Medical Valley 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 60 tabletin purkki.

Darunavir Medical Valley 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tai kolme 30 tabletin purkkia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

400 mg (35235)

800 mg (35237)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2018