

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Medical Valley 600 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria (darunaviiripropyleeniglykolaattina).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,88 mg paraoranssia (E110).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113,90 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83,33 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, soikea tabletti, jossa kaiverus ”600” toisella puolella. Mitat: pituus  $20,2 \pm 0,2$  mm, leveys  $10,2 \pm 0,2$  mm ja paksuus  $6,8 \pm 0,4$  mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen (ks. kohta 4.2):

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

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

### 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.

#### Annostus

Darunavir Medical Valley otetaan aina suun kautta pieniannoksisen ritonaviirin (farmakokinetiikan tehostajia) kanssa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä ritonaviirin valmisteyhteenvetoon tulee tarvittaessa tutustua ennen Darunavir Medical Valley -hoidon aloittamista.

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

*Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

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

75 mg:n ja 150 mg:n tabletteja voidaan käyttää suositusannoksen muodostamiseen, jos potilas saattaa olla yliherkkä tietyille väriaineille tai hänellä on vaikeuksia niellä 600 mg:n tabletteja.

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

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

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

Katso tällaisten potilaiden annossuositukset 400 mg:n ja 800 mg:n Darunavir Medical Valley -tablettien valmisteyhteenvedosta.

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

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

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

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

Darunaviirioraalisuspensiota ja muun vahvuisia tabletteja voi olla saatavana asianmukaisen anto-ohjelman muodostamiseen.

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

Yleensä suositellaan siksi Darunavir Medical Valley -valmistetta kahdesti päivässä ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

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

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

Seuraavassa taulukossa esitetään Darunavir Medical Valley -valmisteen ja ritonaviirin painoon perustuva annostus pediatrialle potilaille. Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin suositusannos ei saa ylittää aikuisten suositusannosta (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa).

<b>Darunavir Medical Valley -tablettien ja ritonaviirin<sup>a</sup> annossuositukset aiemmin hoitoa saaneille (3–17-vuotiaille) pediatriisille potilaille</b>		
<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>	<b>Annos (kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta /100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	375 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta /50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta /100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	450 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta /60 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 40 kg	800 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	600 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta /100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa

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

Darunaviiroraalisuspensiota ja muun vahvuisia tabletteja voi olla saatavana asianmukaisen anto-ohjelman muodostamiseen.

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneille pediatriisille potilaille suositellaan tekemään HIV-genotyypitestaus. Jos HIV-genotyypitestauksen tekeminen ei ole mahdollista, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä suositellaan ottamaan kerran vuorokaudessa, jos pediatriinen potilas ei ole aiemmin saanut HIV-proteasiin estäjiä, ja lääkitys suositellaan ottamaan kahdesti vuorokaudessa, jos pediatriinen potilas on aiemmin saanut HIV-proteasiin estäjiä.

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Tästä potilasryhmästä on vain rajallisesti tietoa, ja siksi Darunavir Medical Valley -valmistetta pitää antaa varoen näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriiset potilaat*

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle

(ks. kohta 5.1). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsille turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Darunaviiria 800 mg kerran vuorokaudessa saavien aiemmin hoitamattomien 12–17-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten nuorten darunaviirialtistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan hoitoalueella, joka on määritelty samaa annostusta saaville aikuisille. Koska darunaviiri kerran vuorokaudessa on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup>-solumäärä on ≥ 100 solua x 10<sup>6</sup>/l, sama kerran päivässä annetun darunaviiriannoksen käyttöaihe koskee aiemmin hoidettuja 3–17-vuotiaita ja vähintään 15 kg:n painoisia lapsia.

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen. Darunavir Medical Valley -valmistetta 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 ja pieniannoksinen ritonaviiri 30 minuutin kuluessa ruokailun päättymisestä. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Rifampisiinin käyttö yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö, jos potilas ottaa samanaikaisesti sellaisia vaikuttavia aineita, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP3A-entsyymeistä ja joiden pitoisuuksien nousuun plasmassa liittyy vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten riski. 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 (antitromboottinen 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.

Darunavir Medical Valley pitää aina ottaa yhdessä sen farmakokinetiikkaa tehostavan pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 5.2).

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkittävää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. Annoksen muuttamista ei suositella.

Darunaviiri sitoutuu ensisijaisesti happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin. Tähän proteiiniin sitoutuminen riippuu lääkeaineen pitoisuudesta, mikä viittaa sitoutumisen saturoitumiseen. Tästä syystä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että darunaviiri syrjäyttäisi proteiineista happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

Antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneet potilaat – 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 darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA-määrä on  $\geq 100\,000$  kopiota/ml tai CD4<sup>+</sup>-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 käänteiskopioijaensyymien estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvaa hoitoa. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alatyypin 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

Kliinisen kehitysvaiheen (N = 3 063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattoi liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin ( $< 0,1$  %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, darunaviiri/ritonaviri-hoito on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

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

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

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

### Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

#### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä Darunavir 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 annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sekä darunaviiri että ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävässä määrin hemodialyysissä tai peritoneaaldialyysissä. Tästä syystä erityiset varotoimet tai annosmuutokset eivät ole tarpeen näiden potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Hemofiliapotilaat*

Proteasiinestäjähoitoa saaneilla tyypin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja ihohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyttymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteasiinestäjähoitoa 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 hoitosuositukseen. 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 yhdistelmähoidosta aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latenteja opportunistipatogeeneja kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* (tunnettiin aiemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa aloittaa hoito. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmää, on todettu myös herpes simplex- ja herpes zoster -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

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

### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät propyleeniglykolia.

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät 83,33 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**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Darunaviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A- ja CYP2D6-isoentsyymien sekä P-gp:n estäjiä. Jos darunaviiriä ja ritonaviiriä 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. Siksi darunaviirin kanssa pitää aina käyttää sen farmakokinetiikkaa tehostavaa pieniannoksista ritonaviiria (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Vaikka vaikutusta CYP2C8:n toimintaan on tutkittu vain *in vitro*, darunaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö pääasiassa CYP2C8:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden (kuten paklitakselin, 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.

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

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

#### Yhteisvaikutustaulukko

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

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

## **YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA**

Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Suositukset samanaikaiseen käyttöön liittyen
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b><i>HIV-integraasientsyymin estäjät</i></b>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunaviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Elvitegraviiri	elvitegraviiri AUC ↔ elvitegraviiri C <sub>min</sub> ↔ elvitegraviiri C <sub>max</sub> ↔ darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 17 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Kun darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään yhdessä elvitegraviirin kanssa, elvitegraviirin annos on 150 mg kerran vuorokaudessa.  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.
Raltegraviiri	Jotkin kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raltegraviirin kanssa ilman annoksen muuttamista.
<b><i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></b>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiini AUC ↓ 9 % didanosiini C <sub>min</sub> ND didanosiini C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää didanosiinin kanssa ilman annoksen muuttamista. Didanosiini annetaan tyhjään mahaan, ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan darunaviirin/ritonaviirin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili- fumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunaviiri AUC ↑ 21 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 %	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviirin kanssa, etenkin, jos

	#darunaviiri $C_{max}$ ↑ 16 % (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
<b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b>		
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 efavirentsi-altistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksen 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).
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 pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella <b>200 mg kahdesti vuorokaudessa</b> voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini $C_{min}$ ↑ 47 % nevirapiini $C_{max}$ ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini $C_{min}$ ↑ 178 % rilpiviriini $C_{max}$ ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri $C_{min}$ ↓ 11 %	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.

	darunaviiri $C_{max}$ ↔	
<b>HIV-proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta*</b>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>atatsanaviiri AUC ↔  atatsanaviiri <math>C_{min}</math> ↑ 52 %  atatsanaviiri <math>C_{max}</math> ↓ 11 %  # darunaviiri AUC ↔  # darunaviiri <math>C_{min}</math> ↔  # darunaviiri <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.  Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p>	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	<p>indinaviiri AUC ↑ 23 %  indinaviiri <math>C_{min}</math> ↑ 125 %  indinaviiri <math>C_{max}</math> ↔  # darunaviiri AUC ↑ 24 %  # darunaviiri <math>C_{min}</math> ↑ 44 %  # darunaviiri <math>C_{max}</math> ↑ 11 %</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).  Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	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 siedettävyysongelmia esiintyy.
Sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa	<p># darunaviiri AUC ↓ 26 %  # darunaviiri <math>C_{min}</math> ↓ 42 %  # darunaviiri <math>C_{max}</math> ↓ 17 %  sakinaviiri AUC ↓ 6 %  sakinaviiri <math>C_{min}</math> ↓ 18 %  sakinaviiri <math>C_{max}</math> ↓ 6 %</p> <p>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</p>	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.

	vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.	
<b>HIV-proteaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b>		
Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↑ 9 % lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 23 % lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 2 % darunaviiri AUC ↓ 38 % ‡ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 51 % ‡ darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % ‡ lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 13 % lopinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11 %	Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä asianmukaisia yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa	darunaviiri AUC ↓ 41 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 55 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % ‡ perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin	
<b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>		
Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa	maraviroki AUC ↑ 305 % maraviroki C <sub>min</sub> ND maraviroki C <sub>max</sub> ↑ 129 % darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa	Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>α<sub>1</sub>-ADRENOSEPTORIANTAGONISTIT</b>		
Alfutsosiini	Darunaviirin voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Alfutsosiinin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ANESTESIA-AINEET</b>		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini Propafenoni	Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Lidokaiini (systeeminen) Kinidiini Ranolatsiini		Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, systeemisen lidokaiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61 % digoksiini C <sub>min</sub> ND	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa,

	digoksiini $C_{max}$ ↑ 29 % (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	että darunaviiria/ritonaviiria saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		
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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Apiksabaani Dabigatraanieteksilatti Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.
Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	karbamatsepiini AUC ↑ 45 % karbamatsepiini $C_{min}$ ↑ 54 % karbamatsepiini $C_{max}$ ↑ 43 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri $C_{min}$ ↓ 15 % darunaviiri $C_{max}$ ↔	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.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	sertraliini AUC ↓ 49 % sertraliini C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertraliini C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio; ritonaviiri)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa	ketokonatsoli AUC ↑ 212 % ketokonatsoli C <sub>min</sub> ↑ 868 % ketokonatsoli C <sub>max</sub> ↑ 111 % #darunaviiri AUC ↑ 42 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 73 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 21 % (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuus on tarpeen ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, ketokonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Posakonatsoli	Ei tutkittu. Darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa (P-gp:n estyminen), ja posakonatsoli saattaa suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.
Itrakonatsoli	Ei tutkittu. Itrakonatsolin samanaikainen systeeminen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa voi suurentaa darunaviirin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaisesti itrakonatsolin pitoisuus plasmassa voi suurentua darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytettäessä. (CYP3A:n estyminen)	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 samanaikainen	Varovaisuutta on syytä noudattaa,

	<p>systeminen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa voi suurentaa darunaviirin pitoisuutta plasmassa. Darunaviiri AUC<sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).</p>	<p>ja kliininen seuranta on suositeltavaa, jos klotrimatsolin samanaikainen käyttö on tarpeen.</p>
<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		
Kolkisiini	<p>Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille.</p>	<p>Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinia ei pidä käyttää darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.4).</p>
<b>MALARIALÄÄKKEET</b>		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	<p>artemeetteri AUC ↓ 16 % artemeetteri C<sub>min</sub> ↔ artemeetteri C<sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C<sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiniini C<sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C<sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantriini C<sub>max</sub> ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 13 % darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunaviirin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.</p>
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		
Rifampisiini Rifapentiini	<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-entsyymin induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.</p>	<p>Rifapentiinin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p> <p>Rifampisiinin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi	<p>rifabutiini AUC<sup>**</sup> ↑ 55 % rifabutiini C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutiini C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunaviiri AUC ↑ 53 % darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 68 % darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 39 % <sup>**</sup> rifabutiinin aktiivisten osuuksien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)</p>	<p>Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos</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-<i>O</i>-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuuksien yhteismäärän (kanta-aine + 25-<i>O</i>-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C<sub>max</sub> säilyi vastaavana.</p> <p>Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.</p> <p>(Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviiri-altistuksen suurenemista havaittiin, kun darunaviirin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.</p>	<p>turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava.</p> <p>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.</p> <p>Darunaviirin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviiri-altistuksen 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>
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on noudatettava varovaisuutta.</p> <p>Everolimuusin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<b>ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b>		
<p>Tikagrelori</p>	<p>Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tikagrelorialtistusta huomattavasti.</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).</p>
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		

Ketiapiini	CYP3A:n estymisen vuoksi darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden/neuroleptien pitoisuuksia plasmassa.	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).
Risperidoni Tioridatsiini  Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.  Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		
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 lisämunuaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän 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

	ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.  Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.	havaitsemiseksi. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. intranasalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.
Deksametasoni (systemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT</b>		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia.	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.
<b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b>NS3-4A-proteaasin estäjät</b>		
Elbasviiri/gratsopreviiri	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein	telapreviiri AUC ↓ 35 % telapreviiri C <sub>min</sub> ↓ 32 % telapreviiri C <sub>max</sub> ↓ 36 % darunaviiri AUC <sub>12</sub> ↓ 40 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 42 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 40 %	Telapreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Bosepreviiri 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa	bosepreviiri AUC ↓ 32 % bosepreviiri C <sub>min</sub> ↓ 35 % bosepreviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 % darunaviiri AUC ↓ 44 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 59 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 36 %	Bosepreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Simepreviiri	simepreviiri AUC ↑ 159 % simepreviiri C <sub>min</sub> ↑ 358 % simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunaviiri AUC ↑ 18 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 31 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  Simepreviiriannos oli tässä yhteisvaikutustutkimuksessa 50 mg, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ja vertailu tehtiin pelkästään 150 mg simepreviiriä saaneeseen hoitoryhmään.	Simepreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan	Darunaviirin ja pieniannoksisen

<i>(Hypericum perforatum)</i>	pienentävän darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa. (CYP450:n induktio)	ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma-valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
<b>HMG-CoA-REDUKTAASINESTÄJÄT</b>		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rbdomyolyyysiä. Näin ollen darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3–4-kertainen atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10-kertainen atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2-kertainen # darunaviiri	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.
Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatiini C <sub>min</sub> ND pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> yhdessä rajatussa alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän 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 % <sup>¶¶</sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> perustuu julkaistuihin tietoihin	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta

		seurataan.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi  Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien hättävien vaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni yksilöllinen annos 55– 150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun darunaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä, sillä ritonaviiri indusoi metadonin metaboliaa. Potilaan kliinistä seuranta suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔ buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloksoni AUC ↔ naloksoni C <sub>min</sub> ND naloksoni C <sub>max</sub> ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisessä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seuranta suositellaan opiaattitoksisuuden havaitsemiseksi.
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		

<p>Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>etinyyliestradioli AUC ↓ 44 % etinyyliestradioli C<sub>min</sub> ↓ 62 % etinyyliestradioli C<sub>max</sub> ↓ 32 % noretisteroni AUC ↓ 14 % noretisteroni C<sub>min</sub> ↓ 30 % noretisteroni C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeeni-pohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni-korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.</p>
<b>FOSFODIESTERAASITYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilfiili Tadalafiili Vardenafiili</p>	<p>Yhteisvaikutustutkimuksessa<sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.</p>	<p>Avanafiilin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafiliin, 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.</p>
<p>Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafilfiili Tadalafiili</p>	<p>Ei tutkittu. Sildenafiliin tai tadalafiilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafiilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Sildenafiliin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaali-hypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole osoitettu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara on suurentunut. Tämän vuoksi darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän ja sildenafiliin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaali-hypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafiilin käyttöä pulmonaali-hypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p>

<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Triatsolaami Tsolpideemi	Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö darunaviirin/ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.	Kliinistä seuranta suositellaan, kun darunaviiria käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita. Triatsolaamin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Midatsolaami	Muista CYP3A-estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa oletetaan olevan merkittävästi suuremmat, kun midatsolaamia annetaan suun kautta darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän 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.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), kun taas darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käytössä samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa on noudatettava varovaisuutta.  Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, hoito pitää antaa tehohoito-yksikössä 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.

† Darunaviirin ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen sekä muiden HIV-proteaasin estäjien (esim. (fos)amprenaviiri, nelfinaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilaille 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 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 ritonaviirin yhdistelmällä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Darunaviirin ja 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.

#### 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 esiintyneet haittavaikutukset*

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus
------------------------	----------------



<b>Esiintymistiheys</b>	
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofiilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtäminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verekkyy (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, verioksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyttinen 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	luurankolihassten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatiet</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	erektiöhäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	

yleinen	voimattomuus, väsymys
melko harvinainen	kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

#### *Ihottuma*

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

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat darunaviiria ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviiria. 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*

Kreatiinfosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyysia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia 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).

#### Pediatriiset potilaat

Valmisteen turvallisuusarvio pediatriisilla 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 pediatria 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) pediatriasta potilasta, jotka saivat darunaviirioraalikususpension 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 pediatriasta 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 pediatriisilla 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3 200 mg pelkkää darunaviirioraaliliuosta ja jopa 1 600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

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

Myös lääkehiiltä 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-proteaaasin dimeroinnin ja katalyyttisen vaikutuksen estäjä ( $K_D = 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Se estää selektiivisesti HI-viruksen koodaamien gag-pol-polyproteiinien pilkkomista infektoituneissa soluissa ja estää näin kapsien, 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 mononukleaarisoluisissa 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  $> 100$  µm:iin).

#### Resistenssi

Darunaviiri-resistentin 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 heikentyntä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden proteaasin mutaatioiden kehitymisellä.

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

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviirin  $EC_{50}$ -arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaisuutus lähtötilanteessa oli  $\leq 10$ , ne olivat herkkiä; kun kerrannaisuutus lähtötilanteessa oli  $> 10$ –40, herkkyys oli heikentynyt; ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuutus 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 harvimmoin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa ja joita hoidettiin ensimmäistä kertaa darunaviirin ja muun antiretroviruslääkkeen yhdistelmällä.

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

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 343	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 294	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa N = 296	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa N = 298
Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)

Rebound-potilaita	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteaasin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaasin estäjäresistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi 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

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

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

### Ristiresistenssi

Amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille ja/tai tipranaviirille resistenteistä 3 309 kliinisestä isolaatista 90 %:lla darunaviirin kerrannaismuutos oli alle 10. Tämä osoittaa, että useimmille proteaasin estäjille resistentit virukset ovat herkkiä darunaviirille.

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

### Kliinisten tutkimusten tulokset

#### Aikuispotilaat

Tulokset kliinisestä tutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. Darunavir Medical Valley 400 mg ja 800 mg -tablettien valmisteyhteenveto.

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

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

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

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

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

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

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

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

**ODIN** on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa 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 darunaviirensistenssiin liittyviä mutaatioita (eli V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ja HIV-1 RNA -määrä oli seulonnassa > 1 000 kopiota/ml. Tehon analyysi perustuu 48 viikon hoitoon (ks. seuraava taulukko). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

ODIN			
Tulokset	Darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + OBR N = 294	Darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR N = 296	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>p</sup>
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (kopiota/ml)			
< 100,000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Lähtötilanteen CD4 <sup>+</sup> - solumäärä (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
HIV-1-alatyypit			
Tyyppi B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Tyyppi AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tyyppi C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Muu <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4 <sup>+</sup> -solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilukiarvoon

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

d Keskiarvojen erot

e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

Virologisen vasteen (määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden plasman HIV-1 RNA -määrä oli < 50 kopiota/ml) kerran vuorokaudessa annettuun darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoon osoitettiin viikolla 48 olevan sekä ITT- että OP-potilasjoukoissa yhdenvertainen (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<sup>+</sup>-solumäärä < 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypit on muu kuin B, on vain vähän tietoja.

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

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

POWER 1- ja POWER 2 -tutkimusten yhdistetyt tiedot		
	Viikko 48	Viikko 96



<i>Tulokset</i>	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa n = 131	Verrokki n = 124	Hoitojen ero	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa n = 131	Verrokki n = 124	Hoitojen ero
HIV RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
CD4 <sup>+</sup> solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

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

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

<sup>c</sup> 95 %:n luottamusväli.

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

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

*Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste*

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

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

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

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

b EC50-arvon kerrannaisuusmuutos (FC, fold change)

c Potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia/saivat enfuvirtidia uudelleen = no use/non-naive use.

d Potilaat, jotka saivat enfuvirtidia uutena lääkkeenä = naive use.

### Pediatriiset potilaat

Kliiniset tutkimustulokset 12–17-vuotiaista pediatriisista potilaista, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n Darunavir Medical Valley -tablettien valmisteyhteenvetot.

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

**DELPHI** on avoin vaiheen II tutkimus, jossa arvioitiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa. Tutkimukseen osallistui 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiaista ja vähintään 20 kg:n painoista lapsipotilasta. Potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdasta 4.2 annossuosituksot painokiloa kohti). Virologinen vaste määriteltiin plasmasta mitatun HIV-1 RNA -viruskuorman pienenemiseksi vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteesta.

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

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

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

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

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

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa käytettäessä niitä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, tutkittiin avoimessa vaiheen II **ARIEL**-tutkimuksessa 21:llä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneella HIV-1-infektoituneella 3 – < 6-vuotiaalla ja 10 – < 20 kg:n painoisella pediatriisella potilaalla. Potilaat saivat painon mukaista annosta kahdesti vuorokaudessa; 10 – < 15 kg painavat potilaat saivat 25 mg/kg darunaviiria ja 3 mg/kg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 15 – < 20 kg painavat potilaat saivat 375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Viikolla 48 arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa saaneiden potilaiden (16 potilasta painoi 15 – < 20 kg ja 5 potilasta painoi 10 – < 15 kg) virologinen vaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden viruskuormaksi plasmassa varmistui < 50 HIV-1 RNA kopiota/ml (ks. painoon perustuvat annossuosituksot kohdassa 4.2).

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

muutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>		
CD4 <sup>+</sup> -solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>	16	241

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

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

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

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin (600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa) käyttöä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa 34: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 ritonaviirin yhdistelmän farmakokineetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman  $\alpha_1$ -glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen, ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

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

### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin.

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

### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymin vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä <sup>14</sup>C-darunaviiritutkimuksessa todettiin, että suurin osa plasmassa todetusta darunaviirin ja ritonaviirin (400/100 mg) kerta-annoksen radioaktiivisuudesta oli peräisin alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta. Ihmisellä on tunnistettu ainakin kolme hapettumisen kautta muodostunutta darunaviirimetaboliittia. Näiden metaboliittien teho villiä HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

### Eliminaatio

<sup>14</sup>C-darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 % <sup>14</sup>C-darunaviirista erittyi ulosteeseen ja noin 13,9 % virtsaan. Noin 41,2 % ulosteeseen erittyneestä määrästä ja noin 7,7 % virtsaan erittyneestä määrästä oli muuttumattomassa muodossa olevaa darunaviiria. Ritonaviirin kanssa otetun darunaviirin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 15 tuntia.

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

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Aiemmin hoitoa saaneilla 74:llä 6–17-vuotiaalla ja vähintään 20 kg:n painoisella lapsipotilaalla tehty 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  $\geq 15$  – < 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 farmakokinetiikka 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 darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup>-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (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 farmakokinetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatrisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti 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 pediatrisille potilaille, jotka joko eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai ovat saaneet aiempaa hoitoa, mutta darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAM:ejä\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup> solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (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 farmakokineetiikassa ollut kovinkaan suuria ikään (18–75 vuotta) liittyviä eroja HIV-infektoituneilla potilailla (n = 12, ikä ≥ 65) (ks. kohta 4.4). Yli 65-vuotiaista potilaista oli kuitenkin saatavana vain vähän tietoa.

### *Sukupuoli*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoiduu 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 farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 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.

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

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

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

**Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja**

<b>ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen</b> (n = 16)	<b>Kolmas raskauskolmanneksen</b> (n = 14)	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b> (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 <sup>a</sup>	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

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

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  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 tromboplastiiniajan pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 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 viivästy hieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden

poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdysreaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon kautta, ja/tai emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1 000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi darunaviirin ja pieniannoksen 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 naarailta havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhaskasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen 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 piidioksidi

#### Ulkokerros

Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Päällyste (oranssi-1), aineosat:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Makrogolit (E1521)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Paraoranssi (E110)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

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.

Pakkauskoko: Yksi 60 tabletin purkki.

## **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)**

600 mg (35236)

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.9.2018