

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Sandoz 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti

Tummanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä "800" toisella puolella ja toiselta puolelta sileä. Mitat noin 20,2 mm x 10,1 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

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

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

Darunavir Sandoz 800 mg -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen HIV-1-infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 40 kg:n painoisille pediatriisille potilaille:

- jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (ks. kohta 4.2)
- jotka ovat saaneet aiemmin antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja) ja plasman HIV-1 RNA -määrä on  $< 100\ 000$  kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ . Kun tällaiselle antiretroviruslääkitystä saaneelle potilaalle harkitaan Darunavir Sandoz -hoidon aloittamista, genotyypitestauksen on ohjattava Darunavir Sandoz -valmisteen käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

#### Annostus

Darunavir Sandozin kanssa otetaan aina suun kautta kobisistaattia tai pieni annos ritonaviiria, joka tehostaa sen farmakokinetiikkaa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä kobisistaatin tai ritonaviirin valmisteyhteenvetoon tulee tarvittaessa tutustua

ennen Darunavir Sandoz -hoidon aloittamista. Kobisistaatti ei ole tarkoitettu hoito-ohjelmiin, joissa lääkitystä otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä pediatristen potilaiden hoitoon.

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

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

*Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja joiden plasman HIV-1 RNA-määrä on  $< 100\,000$  kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.1), 800 mg:n annos kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Sandoz 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Ks. 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n tai 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenveto.

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

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

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

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

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

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja joiden plasman HIV-1 RNA-määrä on  $< 100\,000$  kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.1), voidaan käyttää 800 mg annosta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunaviiri 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on kuvattu 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n ja 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedossa.

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

*Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

## Eriytyiset potilasryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Tästä potilasryhmästä on vain rajallisesti tietoa ja siksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Darunavir Sandozia tässä ikäryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Kobisistaatti estää kreatiniinin tubulaarista erittymistä ja saattaa suurentaa hieman seerumin kreatiniinipitoisuutta ja pienentää hieman kreatiniinin poistumaa. Glomerulussuodosnopeuden käyttö munuaisten eliminaatiokapasiteetin arvioimiseen saattaa näin ollen johtaa olla harhaan. Kobisistaatin käyttöä darunaviirin farmakokinetiikan tehostajaksi ei saa siksi aloittaa potilaalle, jonka glomerulussuodosnopeus on alle 70 ml/min, jos jonkin samanaikaisesti käytettävän lääkeaineen annosta pitää muuttaa glomerulussuodosnopeuden perusteella. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. emtricitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili (fumaraattina, fosfaattina tai suksinaattina) ja adefoviiridipivoksiili.

Ks. tietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

### *Pediatriiset potilaat*

Darunavir Sandozia ei saa käyttää alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

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

Suosittelun hoito-ohjelma on 800 mg kerran vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa, ruokailun yhteydessä.

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

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saanut potilas voi ottaa Darunavir Sandozia 800 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä, jos hänellä ei ole esiintynyt darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)\* ja jos plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ .

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

Katso lasten annossuosituksukset 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n ja 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedosta.

Kobisistaatin ja Darunavir Sandozin yhdistelmän annostusta ei ole määritetty tälle potilasryhmälle.

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

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

#### Antotapa

Potilasta on neuvottava ottamaan Darunavir Sandoz ja kobisistaatti tai pieniannoksinen ritonaviiri 30 minuutin kuluessa ruokailun päättymisestä. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

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

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri:

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

Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri, mutta ei ritonaviirilla tehostettu darunaviiri:

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

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

- alfutsosiini
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini
- astemitsoli, terfenadiini
- kolkisiini, jos sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.5)
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
- elbasviiri/gratsopreviiri
- sisapridi
- lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini, sertindoli (ks. kohta 4.5)
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin yhteydessä noudatettava varovaisuutta, ks. kohta 4.5)
- sildenafili pulmonaalihypertension hoitoon käytettynä, avanafiili
- simvastatiini, lovastatiini ja lomitapidi (ks. kohta 4.5)
- dabigatraani, tikagrelori (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 varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

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

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkittävää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. Kobisistaatin tai ritonaviirin annosta ei suositella muuttamaan.

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

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

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

##### Pediatriset potilaat

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

##### *Raskaus*

Darunavir Sandozia/ritonaviiria 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).

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg kerran vuorokaudessa) käytössä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on osoitettu, että altistus darunaviirille on pieni, sillä  $C_{\min}$ -arvon on todettu pienentyneen noin 90 % (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä välttämättä tehosta hoitoa riittävästi. Darunaviirialtistuksen huomattava pieneneminen saattaa johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja lisätä riskiä, että HIV-infektio siirtyy äidistä lapseen. Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmähoitoa ei siksi pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi käyttäessään Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.6). Vaihtoehtona voidaan harkita Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää.

##### Iäkkäät potilaat

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

### Vaikeat ihoreaktiot

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kliinisen kehitysvaiheen (n = 3063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja.

Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin (< 0,1 %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysia ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, hoito darunaviirilla on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

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

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

### Maksatoksisuus

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

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

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

### Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Erityiset varotoimet tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sekä darunaviiri että ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu elimistöstä merkitsevässä määrin

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

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

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

### *Hemofiliapotilaat*

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

### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

### Osteonekroosi

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

### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

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

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

### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Useissa yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty suositusannoksia pienempiä darunaviiriannoksia. Tästä syystä darunaviirin vaikutusta samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin saatetaan

aliarvioida, ja kliininen turvallisuusseuranta saattaa olla tarpeen. Kattavat tiedot yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 4.5.

#### *Farmakokinetiikan tehostaja ja samanaikaisesti käytettävät lääkkeet*

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

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

Efavirensin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen ( $C_{min}$ ). Jos efavirensin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää. Ks. 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n ja 600 mg:n tablettivahvuuksien valmisteyhteenvedot (ks. kohta 4.5).

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

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

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

#### **Darunaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet (ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana)**

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

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

#### **Darunaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet (kobisistaatti farmakokinetiikan tehostajana)**

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat CYP3A-entsyymillä välityksellä, joten CYP3A:n indusorien samanaikainen käyttö saattaa johtaa terapeuttista altistusta pienempään darunaviirialtistukseen



plasmassa. Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A-induktiolle kuin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri: darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. mäkikuisman, rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista käyttöä heikkojen tai kohtalaisten CYP3A:n indusorien (esim. efavirentsin, etraviriinin, nevirapiinin, bosepreviirin, flutikasonin ja bosentaanin) kanssa ei suositella (ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

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

### **Lääkevalmisteet, joihin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa**

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

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

Ritonaviiri tehosti darunaviirin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun darunaviiri (kerta-annos 600 mg) annettiin suun kautta yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Siksi darunaviirin kanssa pitää aina käyttää jotakin sen farmakokinetiikkaa tehostavaa valmistetta (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 paklitaxelin, 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. dabigatraanieteksilaaatti, digoksiini, statiinit ja bosentaani, ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä) suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

### **Lääkevalmisteet, joihin kobisistaatilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa**

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

Kobisistaatti ei ritonaviirista poiketen indusoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19 ja UGT1A1. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

### Yhteisvaikutustaulukko

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

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili saattaa olla erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, käytetäänkö darunaviirin farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria vai kobisistaattia. Mitään taulukossa mainituista yhteisvaikutustutkimuksista ei ole tehty kobisistaatilla tehostetulla darunaviirilla. Suositukset ovat samat, jos muuta ei ole erityisesti mainittu. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

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

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

<b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>		
<b>Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän)</b>	<b>Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>	<b>Suosituksien samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC $\downarrow$ 22% dolutegraviiri $C_{24h}$ 38% dolutegraviiri $C_{max}$ $\downarrow$ 11% dolutegraviiri $\leftrightarrow$ * * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ilman annoksen muuttamista.
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Tehostetun Darunavir Sandozin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<b>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</b>		
didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiiini AUC $\downarrow$ 9% didanosiiini $C_{min}$ ND didanosiiini $C_{max}$ $\downarrow$ 16% darunaviiri AUC $\leftrightarrow$ darunaviiri $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunaviiri $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Tehostetun Darunavir Sandozin ja didanosiiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiiini annetaan tyhjään mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan tehostetun Darunavir Sandozin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.

<p>Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C<sub>min</sub> ↑ 37% tenofoviiri C<sub>max</sub> ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 24% #darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 16% (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)</p>	<p>Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos tehostettua Darunavir Sandozia käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksia valmisteita.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö tenofoviiridisoproksiiliannosta kreatiinipuhdistuman perusteella.</p>
<p>Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi</p>	<p>Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑</p>	<p>Tehostetun Darunavir Sandozin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.</p>
<p>Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini</p>	<p>Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkelaimeilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.</p>	<p>Tehostettua Darunavir Sandozia voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö emtrisitabiini- tai lamivudiiniannosta kreatiinipuhdistuman perusteella.</p>
<p><b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b></p>		
<p>Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>efavirentsi AUC ↑ 21% efavirentsi C<sub>min</sub> ↑ 17% efavirentsi C<sub>max</sub> ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 31% #darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 15% (efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)</p>	<p>Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsiälytystyksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.</p> <p>Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C<sub>min</sub>). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä Darunavir Sandoz ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n Darunavir Sandoz -annosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).</p> <p>Samanaikaista käyttöä Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C<sub>min</sub> ↓ 49% etraviriini C<sub>max</sub> ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p> <p>Samanaikaista käyttöä Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C<sub>min</sub> ↑ 47% nevirapiini C<sub>max</sub> ↑ 18% # darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p> <p>Samanaikaista käyttöä Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C<sub>min</sub> ↑ 178% rilpiviriini C<sub>max</sub> ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 11% darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Tehostettua Darunavir Sandozia voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.</p>
<p><b>Proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>7</sup></b></p>		
<p>Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↑ 52% atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓ 11% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>

<p>Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125% indinaviiri C<sub>max</sub> ↔ # darunaviiri AUC ↑ 24% # darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44% # darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>
<p>Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p># darunaviiri AUC ↓ 26% # darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42% # darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17% sakinaviiri AUC ↓ 6% sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18% sakinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakinaviiri: sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (1000/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin sakinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (1000/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>
<b>Proteaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b>		
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 55% darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin</p>	<p>Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä oikeita yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi tehostetun Darunavir Sandozin käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<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 tehostetun Darunavir Sandozin yhdistelmän kanssa.
<b>α1-ADRENOS EPTORIAN TAGONISTIT</b>		
Alfutsosiini	Darunavir Sandozin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Tehostetun Darunavir Sandozin käyttö samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ANESTES IA-AINEET</b>		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten tehostettu Darunavir Sandoz saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentynyttä tai viivästynyttä hengityslamaa on tarpeen seurata.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeminen) Meksiletiini Propafenoni  Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Kinidiini Ranolatsiini	Ei tutkittu. Tehostettu Darunavir Sandoz 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 tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.  Tehostetun Darunavir Sandozin ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, kinidiinin tai ranolatsiinin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C <sub>min</sub> ND digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29% (digoksiini ↑ todennäköisesti P- glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että tehostettua darunaviiria saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		

<p>Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>klaritromysiini AUC ↑ 57% klaritromysiini C<sub>min</sub> ↑ 174% klaritromysiini C<sub>max</sub> ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 1% #darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17% 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.</p> <p>Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.</p>
<b>ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b>		
<p>Apiksabaani Edoksabaani Rivaroksabaani</p>	<p>Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia ja siten lisätä verenvuotoriskiä. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)</p>	<p>Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.</p>
<p>Dabigatraani Tikagrelori</p>	<p>Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti dabigatraani- tai tikagrelorialtistusta.</p>	<p>Tehostetun Darunavir Sandozin ja dabigatraanin tai tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Varfariini</p>	<p>Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.</p>	<p>INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.</p>
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
<p>Fenobarbitaali Fenytoiini</p>	<p>Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.</p> <p>Näiden lääkkeiden käyttö Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>

<p>Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>karbamatsepiini AUC ↑ 45% karbamatsepiini C<sub>min</sub> ↑ 54% karbamatsepiini C<sub>max</sub> ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 15% darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p> <p>Karbamatsepiinin käyttö Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vastaaiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Klonatsepaami</p>	<p>Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.</p>
<p><b>MASENNUSLÄÄKKEET</b></p>		
<p>Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni</p>	<p>paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C<sub>min</sub> ↓ 37% paroksetiini C<sub>max</sub> ↓ 36% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C<sub>max</sub> ↔ 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> ↔</p> <p>Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää koskevista tiedoista poiketen suurentaa näiden masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen).</p> <p>Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito tehostetulla Darunavir Sandozilla, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.</p> <p>Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.</p>
<p><b>DIABETESLÄÄKKEET</b></p>		



Metformiini	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän voidaan teoriassa olettaa suurentavan metformiinipitoisuutta plasmassa. (MATE1:n estyminen)	Jos potilas käyttää Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmää, potilaan tarkkaa seurantaa ja metformiiniannoksen muuttamista suositellaan. (Ei koske Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää)
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio)  Samanaikainen käyttö Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tai pienentää vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien estyminen)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Tehostettu Darunavir Sandoz saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja P-gp:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannoksen ei pitäisi olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa voi suurentaa plasman darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia. Darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	
<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		
Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja tehostetun Darunavir Sandozin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin ja tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
<b>MALARIALÄÄKKEET</b>		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	artemeetteri AUC ↓ 16% artemeetteri C <sub>min</sub> ↔ artemeetteri C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisiiniini AUC ↓ 18% dihydroartemisiiniini C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiiniini 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> ↔	Tehostetun Darunavir Sandozin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		

Rifampisiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymin induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.	Rifapentiinin käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.  Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi	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 osuukien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)  Yhteisvaikutustutkimuksessa päivittäinen systeeminen rifabutiinialtistus oli verrannollinen, kun rifabutiinia annettiin 300 mg kerran päivässä yksin ja 150 mg joka toinen päivä yhdessä samanaikaisesti annettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti päivässä) kanssa. Päivittäinen altistus aktiiviselle metaboliitille 25-O-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuukien yhteismäärän (kantaaine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C <sub>max</sub> säilyi vastaavana. Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.  (Rifabutiini on CYP3A-entsyymin induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun Darunavir Sandozin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.	Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seurantaa on harkittava. HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon. Darunavir Sandozin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.  Rifabutiinin samanaikaista käyttöä Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>		

Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini	Ei tutkittu. Tehostettu Darunavir Sandoz oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy. Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa pitää olla varovainen.  Darunavir Sandozin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
Ketiapiini	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Tehostetun Darunavir Sandozin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman. Ks. kohta 4.3.
Perfenatsiini Risiperidoni Tioridatsiini Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.  Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua Darunavir Sandozia käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin 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 tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		

<p>Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)</p>	<p>Flutikasoni: kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasoni-propionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasoni-propionaatin 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 lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasoni-altistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta. Muut kortikosteroidit: yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.</p>	<p>Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasoni-propionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten suppression, kehittymistä. Samanaikaista käyttöä CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien kanssa ei suositella, elleivät potilaan mahdollisesti saamat edut ole riskejä suuremmat. Potilasta pitää tällöin tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten havaitsemiseksi. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. intranasaalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön..</p>
<p>Deksametasoni (systemisesti käytetty)</p>	<p>Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)</p>	<p>Systemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa.</p>
<p><b>ENDOTELIINIRES EPTORIANTAGONISTIT</b></p>		
<p>Bosentaani</p>	<p>Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteiden pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n induktio)</p>	<p>Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozia ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava. Bosentaanin samanaikaista käyttöä Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p>
<p><b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b></p>		
<p><b>NS3-4A-proteasiinin estäjät</b></p>		
<p>Elbasviiri/gratsopreviiri</p>	<p>Tehostettu Darunavir Sandoz saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)</p>	<p>Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Glekapreviiri/pibrentasviiri</p>	<p>Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)</p>	<p>Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.</p>

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 tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.
Simepreviiri	simepreviiri AUC ↑ 159% simepreviiri C <sub>min</sub> ↑ 358% simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 79% darunaviiri AUC ↑ 18% darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 31% darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  Simepreviiriannos oli tässä yhteisvaikutustutkimuksessa 50 mg, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ja vertailu tehtiin 150 mg pelkästään simepreviiriä saaneeseen hoitoryhmään.	Simepreviirin käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän darunaviirin tai sen farmakokinetiikkaa tehostavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP450:n induktio).	Tehostettua Darunavir Sandozia ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma- ja valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviiri-altistusta (ja ritonaviiri-altistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
<b>HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyysiä. Näin ollen tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vastaaiheista (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/ritonaviiri atorvastatiini AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 31.9% <sup>Ω</sup> atorvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.
Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatiini C <sub>min</sub> ND pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> yhdessä pienessä alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi.	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.

Rosuvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	rosuvastatiini AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> perustuu julkaistuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa rosuvastatiini AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
<b>MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET</b>		
Lomitapidi	Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidialtistusta. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<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> ↔	Tehostettua Darunavir Sandozia 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 tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16% R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24%  Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa sitä vastoin suurentaa plasman metadonipitoisuutta (ks. kobisistaatin valmisteyhteenvedo).	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun tehostetun Darunavir Sandozin käyttö aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan kliinistä seurantaa 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 farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Fentanyyli Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun Darunavir Sandozin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua Darunavir Sandozia käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Drospirenoni Etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa)  Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa	drospirenoni AUC ↑ 58 % <sup>€</sup> drospirenoni C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenoni C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>€</sup> etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % <sup>€</sup> etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>€</sup> <sup>€</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa  etinyyliestradioli AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretisteroni AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretisteroni C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretisteroni C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa	Jos Darunavir Sandozia käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  Muiden ehkäisy menetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormonikorvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafili Sildenafilifiili Tadalafilifiili Vardenafiliili	Yhteisvaikutustutkimuksessa <sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafilifikertaannoksella yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafilifikertaannoksella.	Avanafiliin käyttö yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon tehostetun Darunavir Sandozin kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö sildenafiliin, vardenafiliin tai tadalafiliin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafilifikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiliikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafilifikerta-annos 72 tunnin kuluessa.

Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafilii Tadalafilii	Ei tutkittu. Sildenafilin tai tadalafilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Sildenafilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei ole tutkittu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi tehostetun Darunavir Sandozin ja sildenafilin samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Tehostettua Darunavir Sandozia voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratssepaami Midatsolaami (parenteraalinen) Tsolpideemi  Midatsolaami (suun kautta) Triatsolaami	Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.  Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tämän bentsodiatsepiinin pitoisuutta. Tiedot parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamipitoisuus plasmassa saattaa suurentua 3–4-kertaiseksi.	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua Darunavir Sandozia käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita  Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa, hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärintoimet ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi.  Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.  Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

# Tutkimukset on tehty suositeltua pienemmillä darunaviiriannoksilla tai erilaisella hoito-ohjelmalla (ks. kohta 4.2 Annostus).

† Darunavir Sandozin ja 100 mg:n ritonaviriannoksen sekä muiden HIV-proteaasin estäjien (esim. [fos]amprenaviiri, nelfinaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilailla ei ole osoitettu. Tämänhetkisten hoitosuosistusten mukaan kaksiohoitoa proteaasin estäjillä ei yleensä suositella.

‡ Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

#### 4.6 Hede lmällisyys, 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 Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohta 5.2), mihin saattaa liittyä lisääntynyt hoidon epäonnistumisen riski ja lisääntynyt riski, että HIV-infektio siirtyy lapseen. Hoitoa Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmällä ei pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi Darunavir Sandozin ja kobisistaatin yhdistelmän käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Darunaviirin ja kobisistaatin tai ritonaviirin yhdistelmällä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää sisältävien lääkitysten on kuitenkin ilmoitettu aiheuttaneen joillekin potilaille huimausta, joten huimauksen mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa autoa ja käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen (n = 2613 aiempaa hoitoa saanutta potilasta, joille aloitettiin hoito darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä annoksella 600 mg/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) aikana 51,3 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Potilaiden hoidon keskimääräinen kokonaiskesto oli 95,3 viikkoa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportteina raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia reaktioita olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, trombosytopenia, osteonekroosi, ripuli, hepatiitti ja kuume.

Aiemmin hoitamattomille potilaille annoksella 800/100 mg kerran päivässä annetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili oli 96 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä samankaltainen kuin aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettu turvallisuusprofiili darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidossa annoksella 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, pahoinvointia lukuun ottamatta, jota esiintyi yleisemmin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Esiintynyt pahoinvointi oli vaikeusasteeltaan lievää. 192 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä ei todettu uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä, kun aiemmin hoitamattomille potilaille

annoksilla 800/100 mg kerran päivässä annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito oli kestänyt keskimäärin 162,5 viikkoa.

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

Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan perusteella. Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on järjestetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin). Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Esiintymistiheys</b>	
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	

yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtyminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon 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, kohonnut veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksaus, haavainen suutulehdus, yökkäminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonnut lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntuhäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonnut aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	

yleinen	Ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, laajalle levinnyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäytyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankolihassten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsausuus
harvinainen	heikentynyt kreatiniinipuhdistuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
melko harvinainen	kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

*Aikuispotilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset*

<b>MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
yleinen	(lääkeaine)Yliherkkyys
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia

<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	epätavalliset unet
<i>Hermosto</i>	
hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
yleinen	oksentelu, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat, suurentunut haimaentsyymipitoisuus
melko harvinainen	akuutti haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	suurentunut maksaentsyymipitoisuus
melko harvinainen	hepatiitti*, sytolyttinen hepatiitti*
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
hyvin yleinen	ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti)
yleinen	angioedeema, kutina, nokkosihottuma
harvinainen	yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	lihaskipu
melko harvinainen	osteonekroosi*
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	väsymys
melko harvinainen	voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus

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

### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

#### *Ihottuma*

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

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria

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

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### *Luuston ja lihasten poikkeavuudet*

Kreatiini-fosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyyseja on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyyminestäjiä (NRTI-lääkkeitä).

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

#### *Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä*

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

#### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatrisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

#### Muut erityisryhmät

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3200 mg pelkkää darunaviirioraaliliuosta ja jopa 1600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastaläkettä. Darunaviiriyliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Darunaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääreisveren mononukleaarisolussa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-arvot < 0,1–4,3 nM).

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

#### Resistenssi

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 heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden

proteasiin mutaatioiden kehittymisellä.

Tiedot antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (*TITAN*-tutkimus sekä *POWER* 1, 2 ja 3 -tutkimusten ja *DUET* 1 ja 2 -tutkimusten yhdistetty analyysi) osoittivat, että virologinen vaste darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmään 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 darunaviiriin EC50-arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi 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).

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

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

Seuraavassa taulukossa esitetään HIV-1-proteasiin mutaatioiden kehittyminen ja herkkyden häviäminen proteasiin estäjähoitoon potilailla, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen *ARTEMIS*-, *ODIN*- ja *TITAN*-tutkimusten päätapahtuman yhteydessä.

	ARTEMIS Viikko 192	ODIN Viikko 48		TITAN Viikko 48
	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=343	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=294	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=296	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=298
Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound-potilaita	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyyppi ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteasiin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteasiin estäjäresistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyyppi, ja herkkyys proteasiin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				



Proteaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

HIV-1-viruksen kehittymistä resistentiksi havaittiin harvoin potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa ja joita hoidettiin ensimmäistä kertaa kerran päivässä otettavalla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmällä yhdessä muun antiretroviruslääkehoidon kanssa sekä aiempaa antiretroviruslääkehoitoa saaneilla potilailla, joilla ei esiintynyt darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAMEja) ja jotka saivat darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää yhdessä muun antiretroviruslääkehoidon kanssa. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 päätetapahtuman ajankohtana virologisten epäonnistumisten yhteydessä todettu HIV-1-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja resistenssi proteaasin estäjille.

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

<sup>a</sup> Virologiseksi epäonnistumiseksi on määritelty: ei lainkaan virologista suppressiota: virusmäärän varmistettu väheneminen HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> lähtötalanteesta ja ≥ 50 kopiota/ml viikolla 8; rebound-potilas: HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, minkä jälkeen HIV-1 RNA -määräksi varmistettu ≥ 400 kopiota/ml tai varmistettu suureneminen > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA

pienimmästä virusmäärästä; hoitoa lopetettaessa HIV-1 RNA ≥ 400 kopiota/ml viimeisellä käynnillä

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

<sup>c</sup> Tutkimuksen GS-US216-130 lähtötalanteen fenotyypitietoja ei ollut saatavissa

### Ristiresistenssi

Amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille, ritonaviirille, sakinaviirille ja/tai tipranaviirille resistenteistä 3309 kliinisestä isolaatista 90 %:lla darunaviirin

kerrannaisuusmuutos oli alle 10. Tämä osoittaa, että useimmille proteaasin estäjille resistentit virukset ovat herkkiä darunaviirille.

*ARTEMIS*-tutkimuksessa todetuilla virologisilla epäonnistumisilla ei havaittu ristiresistenssiä muiden proteaasin estäjien suhteen. Tutkimuksen GS-US-216-130 virologisten epäonnistumisten yhteydessä ei havaittu ristiresistenssiä muille HIV-proteaasin estäjille.

#### Kliinisten tutkimusten tulokset

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

#### Aikuispotilaat

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

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

Tähän tutkimukseen osallistujiksi soveltuneilla HIV-1-infektiopotilailla oli seulonnassa genotyyppi, johon ei liittynyt darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAMEja), ja plasman HIV-1 RNA-määrä oli  $\geq 1000$  kopiota/ml. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 tehon tiedot viikolla 48 tehdystä analyysistä:

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

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

<sup>b</sup> Laskelmat perustuvat viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward)

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (800/100 mg kerran vuorokaudessa) tehoa koskeva näyttö pohjautuu satunnaistetun, kontrolloidun, avoimen, vaiheen III *ARTEMIS*-tutkimuksen 192 viikon tietojen perusteella tehtyihin analyyseihin. Tutkimuksessa kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin lopinaviirin ja

ritonaviiriin yhdistelmään (vuorokausiannos 800/200 mg annosteltuna kahdesti tai kerran vuorokaudessa) HIV-1-potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalista hoitoa. Molempien hoitoryhmien potilailla oli kiinteä peruslääkitys, johon kuului tenofoviirisoproksiilifumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa ja emtricitabiini 200 mg kerran vuorokaudessa.

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

ARTEMIS						
	Viikko 48 <sup>a</sup>			Viikko 96 <sup>b</sup>		
Tulokset	Darunaviiri ja ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N=343	Lopinaviiri ja ritonaviiri 800/200 mg vrk:ssa N=346	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)	Darunaviiri ja ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N=343	Lopinaviiri ja ritonaviiri 800/200 mg vrk:ssa N=346	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>c</sup> Kaikki potilaat	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen CD4+ soluarvo < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Lähtötilanteen CD4+ soluarvo ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
CD4+-solumäärän Muutoksen mediaani lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

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

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

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

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

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

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

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

**ODIN** on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviiriä ja ritonaviiriin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviiriä ja ritonaviiriin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla

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

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

Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

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

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

<sup>d</sup> Keskiarvojen erot

<sup>e</sup> Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoa ei saa antaa antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille potilaille, joilla on yksi tai useampi darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on ≥ 100 000 kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyyppi on muu kuin B, on vähän tietoja.

### Pediatriset potilaat

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

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

vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteeseen nähden.

DIONE	
<i>Hoitotulokset viikolla 48</i>	Darunaviiri/ritonaviiri N=12
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
CD4+ solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta	14
CD4+ solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>	221
Plasman viruskuorman pieneneminen ≥ 1,0 log <sub>10</sub> lähtötilanteesta	100%

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

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

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneiden aikuis- ja pediatrien potilaiden muut kliinisten tutkimusten tulokset, ks. 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n tai 600 mg:n darunaviiritablettien ja 100 mg/ml oraalisuspension valmisteyhteenveto.

### *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 36 raskaana olleella naisella (kummassakin ryhmässä 18 naista) toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Virologinen vaste säilyi kummassakin tutkimusryhmässä koko tutkimusjakson ajan. Virus ei siirtynyt äidistä lapseen, kun 31 tutkittavaa jatkoi antiretroviruslääkehoitoa synnytykseen saakka. HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten tunnettuun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän turvallisuusprofiiliin tehdyssä vertailussa ei havaittu uusia kliinisesti oleellisia turvallisuuslöydöksiä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Darunaviirin ja kobisistaatin tai ritonaviirin yhdistelmän farmakokineetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman α1-glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

Darunaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta. Kobisistaatti ja ritonaviiri ovat CYP3A:n estäjiä, joten ne suurentavat darunaviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti. Ks. tiedot kobisistaatin farmakokineettisistä ominaisuuksista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan  $\alpha$ 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  $^{14}$ C-darunaviiritutkimuksessa todettiin, että suurin osa plasmassa todetusta darunaviirin ja ritonaviirin (400/100 mg) kerta-annoksen radioaktiivisuudesta oli peräisin alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta. Ihmisellä on tunnistettu ainakin kolme hapettumisen kautta muodostunutta darunaviirimetaboliittia. Näiden metaboliittien teho villiä HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

### Eliminaatio

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

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

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatrisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti darunaviiri-altistukseen, joka oli verrannollinen

aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmän jälkeen todettuun 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 ja ritonaviirin yhdistelmän painoon perustuvan annosmäärityksen vähintään 15 kg:n painoisille pediatrisille potilaille, jotka joko eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai ovat saaneet aiempaa hoitoa, mutta darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMEja\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+ solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Sukupuoli*

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

#### *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 merkitsevästi darunaviirin farmakokinetiikkaan HIV-infektioituneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehdyssä moniannostutkimuksessa todettiin, että darunaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat lievää (Child–Pugh-luokka A, n=8) ja keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B, n=8) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuudet olivat kuitenkin noin 55 % (Child–Pugh-luokka A) ja 100 % (Child–Pugh-luokka B) korkeammat. Tämän nousun kliinistä merkitystä ei tunneta ja siksi darunaviiria tulee antaa varoen. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b> (keskiarvo $\pm$ keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen</b> (n = 12) <sup>a</sup>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen</b> (n = 12)	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b> (n = 12)

$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216
<sup>a</sup> $AUC_{12h}$ -arvon n = 11			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 17)</b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 15)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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 %,  $AUC_{12h}$  26 % ja  $C_{min}$  26 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  18 % ja  $AUC_{12h}$  16 % pienemmät ja  $C_{min}$  2 % suurempi synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  33 %,  $AUC_{12h}$  31 % ja  $C_{min}$  30 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  29 %,  $AUC_{12h}$  32 % ja  $C_{min}$  50 % pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

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

**Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/150 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen**

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 7)</b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 6)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Kobisistaattialistus oli raskauden aikana pienempi, mikä saattaa heikentää darunaviiria tehostavaa vaikutusta. Toisella raskauskolmanneksella kobisistaatin  $C_{max}$  oli 50 %,  $AUC_{24h}$  63 % ja  $C_{min}$  83 %



pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kolmannella raskauskolmanneksella kobisistaatin  $C_{\max}$  oli 27 %,  $AUC_{24h}$  49 % ja  $C_{\min}$  83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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 osittaisen trombotoplastiinan pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät ( $AUC$  -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästyi hieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdyksireaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun 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 lääkkestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteeseen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsipotilaille.

Darunaviirin karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla. Lääkeainetta annettiin 104 viikon ajan nenä-mahaletkulla hiirille vuorokausiannoksella 150, 450 ja 1000 mg/kg ja rotille annoksella 50, 150 ja 500 mg/kg. Molempien lajien uroksilla ja naarailla havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen 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 kilpirauhasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviirialtistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Krospovidoni (tyyppi A) (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (3350) (E1521)

Talkki (E553b)

Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaukset: 2 vuotta

Tablettipurkit: 30 kuukautta

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

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkit: Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pakkauskoot:

Tablettipurkit: 30, 60 (2x30), 90 (3x30), 120 (4x30), 240 (8x30) kalvopäällysteistä tablettia.

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

Perforoidut yksittäispakatut läpipainolevyt: 30x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33881

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.06.2019