

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Krka d.d. 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Darunavir Krka d.d. 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Darunavir Krka d.d. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

Darunavir Krka d.d. 800 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Darunavir Krka d.d. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kellanuskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus S1. Tabletin koko: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Ruskeanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä S3. Tabletin koko: 20 x 10 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 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 darunaviiresistenssiin 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 darunaviirihoidon aloittamista, genotyyppitestauksen on ohjattava darunaviirin käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-infektion hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Kun darunaviirihoito 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 valmistena 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

Darunaviirin 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 darunaviirihoitoa aloittamista. Kobisistaatti ei ole tarkoitettu hoito-ohjelmiin, joissa lääkitystä otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä pediatrien potilaiden hoitoon.

Tätä valmistetta on saatavana vain kalvopäällysteisinä tabletteina, eikä se siksi sovellu potilaille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja kokonaisuina, esimerkiksi pienille lapsille. On selvítettävä, onko näille potilaille paremmin soveltuvia darunaviiria sisältäviä lääkemuotoja saatavana.

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

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

#### *Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin 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 Krka d.d. 400 ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyyppiin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Ks. Darunavir Krka d.d. 600 mg:n tablettien valmisteyhteenveto.

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

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

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

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

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

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin 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. Darunavir Krka d.d. 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.

- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1- genotyypin testausta ei ole saatavissa, käytetään 600 mg:n Darunavir Krka d.d. -tablettien valmisteyhteenvedossa kuvattua suositusannosta.

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

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Kobisistaatti estää kreatiniinin tubulaarista erittymistä ja saattaa suurentaa hieman seerumin kreatiniinipitoisuutta ja pienentää hieman 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. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili (fumaraatti-, fosfaatti- ja sukkinuaattisuolamuoto) ja adefoviiridipivoksiili.

Ks. tietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

##### *Pediatriset potilaat*

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

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

Tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia.

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

Darunaviiria 800 mg ja ritonaviiria 100 mg yhdistelmänä kerran vuorokaudessa saavien aiemmin hoitamattomien 12–17-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten nuorten darunaviiraltistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan samaa annostusta saaville aikuisille määritetyllä hoitoalueella. Koska darunaviiri 800 mg ja ritonaviiria 100 mg yhdistelmänä kerran päivässä on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ , sama kerran päivässä annetun 800 mg:n darunaviiriannoksen käyttöaihe koskee aiemmin hoidettuja 3–17-vuotiaita ja vähintään 40 kg:n painoisia lapsia. Kobisistaatin ja darunaviirin yhdistelmän annostusta ei ole määritetty tälle potilasryhmälle.

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

Katso lasten annossuosituksot 600 mg:n Darunavir Krka d.d. -tablettien valmisteyhteenvedosta.

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri:

- lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5)
- voimakas CYP3A:n induosori rifampisiini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet. Samanaikaisen käytön oletetaan pienentävän darunaviirin, ritonaviirin ja kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeutisen 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 terapeutisen vaikutuksen häviämiseen. Voimakkaita CYP3A:n induosoreja ovat mm. karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

- alfutsosiini
- 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)
- 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 varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

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

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää 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-alatyppi kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

#### Pediatriset potilaat

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

#### Raskaus

Darunaviiria saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat.

Raskaana olevien naisten pitää olla muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä varovainen, jos ne

saattavat entisestään pienentää darunaviirialtistusta (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### Iäkkäät potilaat

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

### Vaikeat ihoreaktiot

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Hemofiliapotilaat*

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

#### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

#### Osteonekroosi

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

#### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoidoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai 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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös herpes simplex- ja herpes zoster -infektioiden uudelleenaktivoitumista.



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

Monet yhteisvaikutustutkimuksista on tehty suositeltua pienemmällä darunaviiriannoksilla. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutukset saatetaan siten arvioida todellista vähäisemmiksi, joten hoidon turvallisuuden kliininen seuranta saattaa olla aiheellista. Täydelliset 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 induosorien kanssa on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), ja samanaikaista käyttöä heikkojen tai kohtalaisten CYP3A:n induosorien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän, rifampisiin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
- kobisistaatilla ei ritonaviirista poiketen ole entsyymejä tai kuljettajaproteiineja indusoivia vaikutuksia (ks. kohta 4.5). Jos farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri 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.

Efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen ( $C_{min}$ ). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää. Ks. Darunavir Krka d.d. 600 mg:n tablettivahvuuden valmisteyhteenveto (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-entsyymien välityksellä. CYP3A:n aktiivisuutta indusoivien lääkevalmisteiden voidaan olettaa lisäävän darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin näiden yhdisteiden pitoisuudet plasmassa pienenevät. Tällä tavoin pienentynyt plasman darunaviiripitoisuus johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja mahdollisesti resistenssin kehittymiseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vasta-aiheisia CYP3A:n induosoreja 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-entsyymien välityksellä, joten CYP3A:n induosorien 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 induosorien (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 induosorien (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 pienemiseen, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

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

Ritonaviiri estää kuljettajaproteiineja (P-glykoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3), joten ritonaviirin samanaikainen käyttö näiden kuljettajaproteiinien substraattien kanssa voi johtaa näiden yhdisteiden

(esim. dabigatraanietekсилаatti, digoksiini, statiinit ja bosentaani, ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä) suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

### **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 farmakokineetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, käytetäänkö darunaviirin farmakokineetiikan 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 (↔), alapuolella (↓) vai yläpuolella (↑).

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

<b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>		
<b>Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)</b>	<b>Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>	<b>Suosituksien samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b><i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i></b>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunaviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää tehostetun darunaviirin 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 darunaviirin ja raltegraviirin

		yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<b><i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></b>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiini AUC ↓ 9 % didanosiini C <sub>min</sub> ND didanosiini C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Tehostetun darunaviirin ja didanosiiin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiini annetaan tyhjään mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan tehostetun darunaviirin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa <sup>‡</sup>	tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunaviiri AUC ↑ 21 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16 % (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö tenofoviiridisopriksiiliannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella.
Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑	Tehostetun darunaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjäjäläkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia tehostetun darunaviirin kanssa.	Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista. Darunaviirin ja farmakokinetiikan tehostajan yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö emtrisitabiini- tai lamivudiiniannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella
<b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirensi AUC ↑ 21 % efavirensi C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirensi C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15 % (efavirensi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirensialtistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Efavirensin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C <sub>min</sub> ). Jos efavirensin käyttö yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa

		600 mg:n darunaviiri -annosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37 % etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49 % etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunaviiri AUC ↑ 15 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella <b>200 mg kahdesti vuorokaudessa</b> voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.
<b>HIV-proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>†</sup></b>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	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> ↔ Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	indinaviiri AUC ↑ 23 % indinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 125 % indinaviiri C <sub>max</sub> ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 44 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11 % Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti	Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysongelmia esiintyy. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa,

	vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.	joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).
Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa	#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 % 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.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella. Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).
<b>HIV-proteasasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b>		
Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↑ 9 % lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 23 % lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 2 % darunaviiri AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup> darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>	Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä oikeita yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi tehostetun Darunaviirin käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 13 % lopinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11 % darunaviiri AUC ↓ 41 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 55 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin	
<b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>		
Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa	maraviroki AUC ↑ 305 % maraviroki C <sub>min</sub> ND maraviroki C <sub>max</sub> ↑ 129 % darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa	Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.
<b>α1-ADRENOSEPTORIANTAGONISTIT</b>		
Alfutsosiini	Darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Alfutsosiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ANESTESIA-AINEET</b>		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten tehostettu darunaviiri saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentynyttä tai viivästynyttä hengityslamaa on tarpeen seurata.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeeminen) Meksiletiini	Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä

Propafenoni  Amiodaroni Bepридиili Dronedaroni Kinidiini Ranolatsiini	(CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.  Tehostetun darunaviirin 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>		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	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)	Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.  Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
<b>ANTIAGOAGULANTIT</b>		
Apiksabaani Dabigatranieteksilaaatti Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.	INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	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> ↔	Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta.

		Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Karbamatsepiinin käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Klonatsepaami	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa  Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔ 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> ↔  Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää koskevista tiedoista poiketen suurentaa näiden masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen).	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito tehostetulla darunaviirilla, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
<b>DIABETESLÄÄKKEET</b>		
Metformiini	Ei tutkittu. Darunaviirin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän voidaan teoriassa olettaa suurentavan metformiinipitoisuutta plasmassa. (MATE1:n estyminen)	Jos potilas käyttää darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää, potilaan tarkkaa seuranta ja metformiiniannoksen muuttamista suositellaan. (Ei koske darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää)
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio) Samanaikainen käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tai pienentää vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien estyminen)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri saattaa	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja



Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa voi suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	
<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		
Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja tehostetun darunaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. 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 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiniini C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantriini C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Tehostetun darunaviirin 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 vasten heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymien induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisten ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.	Rifapentiinin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella. Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin 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 osuuksien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)	Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiinin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos

	<p>Yhteisvaikutustutkimuksessa päivittäinen systeeminen rifabutiinialtistus oli verrannollinen, kun rifabutiinia annettiin 300 mg kerran päivässä yksin ja 150 mg joka toinen päivä yhdessä samanaikaisesti annettavan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti päivässä) kanssa. Päivittäinen altistus aktiiviselle metaboliitille 25-O-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuuksien yhteismäärän (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C<sub>max</sub> säilyi vastaavana.</p> <p>Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.</p> <p>(Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun darunaviirin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.</p>	<p>turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava.</p> <p>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.</p> <p>Darunaviirin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.</p> <p>Rifabutiinin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p>
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi</p>	<p>Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa pitää olla varovainen.</p> <p>Everolimuusin ja tehostetun darunaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<b>ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b>		
<p>Tikagrelori</p>	<p>Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tikagrelorialtistusta.</p>	<p>Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).</p>
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
<p>Ketiapiini</p>	<p>Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Tehostetun darunaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Perfenatsiini Risiperidoni Tioridatsiini</p>	<p>Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia</p>	<p>Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, niiden annostusta saattaa</p>

Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	olla tarpeen pienentää. Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin 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 darunaviirin kanssa.
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)	Flutikasoni: Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenevät merkittävästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta. Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.	Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja 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. intranasalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.
Deksametasoni (systeemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.
<b>ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT</b>		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.  Bosentaanin samanaikaista käyttöä

	plasmassa. (CYP3A:n induktio)	darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b>NS3-4A-proteaasin estäjät</b>		
Elbasviiri/gratsopreviiri	Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
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 darunaviirin 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 darunaviirin 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 darunaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma- ja valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoiton 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 darunaviirin kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyysiä. Näin ollen tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3–4-kertainen atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10-kertainen atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2-kertainen # yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa  atorvastatiini AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> atorvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup>	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.

	<sup>Ω</sup> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa	
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 darunaviirin 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> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä tehostetun darunaviirin 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 darunaviirin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidialtistusta. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>H2-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	<sup>#</sup> darunaviiri AUC ↔ <sup>#</sup> darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Tehostettua darunaviiria 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 darunaviirin kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %  Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa sitä vastoin suurentaa plasman metadonipitoisuutta (ks. kobisistaatin valmisteyhteenveto).	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun tehostetun darunaviirin käyttö aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan kliinistä seuranta suositellaan, koska joidenkin potilaiden

		ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔ buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloksoni AUC ↔ naloksoni C <sub>min</sub> ND naloksoni C <sub>max</sub> ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Fentanyyli Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua darunaviiria käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Drospirenoni Etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa)	drospirenoni AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup> drospirenoni C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenoni C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>ε</sup> etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup> etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa	Jos darunaviiria käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.
Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa	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	Muiden ehkäisy menetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni- korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilifiili Tadalafilifiili Vardenafiili	Yhteisvaikutustutkimuksessa <sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliilille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.	Avanafiilin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon tehostetun darunaviirin kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö sildenafiliilin, vardenafiilin tai tadalafilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiliikerta-annos 72 tunnin kuluessa.
Pulmonaalihypertension hoitoon Sildenafilifiili Tadalafilifiili	Ei tutkittu. Sildenafiliin tai tadalafiliin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafiliili- tai tadalafilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Sildenafiliin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei ole tutkittu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten

		näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi tehostetun darunaviirin ja sildenafilin samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafiilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin 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 darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Midatsolaami (parenteraalinen) Tsolpideemi	Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.  Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tämän bentsodiatsepiinin pitoisuutta. Tiedot parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamipitoisuus plasmassa saattaa suurentua 3–4-kertaiseksi.	Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita  Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärihoito ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi. Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.  Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Midatsolaami (suun kautta) Triatsolaami		

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

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

<sup>‡</sup>Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

Darunaviirin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja raskauden

lopputulosta koskevia tutkimuksia. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö darunaviiri ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi Darunavir Krka d.d. -valmistetta 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 hoitamattomaa ja aiempaa hoitoa saanutta tutkittavaa) aikana 66,5 %:lla tutkittavista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Hoidon keskimääräinen kesto oli 58,4 viikkoa. Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat ripuli (28 %), pahoinvointi (23 %) ja ihottuma (16 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat diabetes mellitus, (lääkeaine)yliherkkyys, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, ihottuma ja oksentelu.

Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.



## Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan perusteella. Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on järjestetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin). Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), 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*

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia eosinofiilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtäminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verokkyys (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia
harvinainen	akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinainen	hypertensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
harvinainen	nuha

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen yleinen	ripuli oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonneet veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen melko harvinainen	ALAT-arvon nousu hepatiitti, sytolyytinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</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	luurankolihasten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munaiset ja virtsatiet</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsaus
harvinainen	heikentynyt kreatiinipuhdistuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen melko harvinainen	voimattomuus, väsymys kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

*Aikuispotilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset*

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

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

## Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

### *Ihottuma*

Kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein 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 darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 3,8/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla, ja lääkkeeseen liittyvän ihottuman esiintyvyys oli 2,4/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 1,1/100 potilasvuotta darunaviiria ilman

raltegraviiria saaneilla ja 2,3/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa todetut ihottumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### *Luuston ja lihasten poikkeavuudet*

Kreatiiniinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rابدomyolyyasia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymineestäjiä (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 immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

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

#### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

#### Pediatriiset potilaat

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

- 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiasta ja vähintään 20 kg:n painoista 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) pediatriasta potilasta, jotka saivat darunaviirioraalisen suspension ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.
- 12 HIV-1-infektiota sairastavaa 12–17-vuotiasta ja vähintään 40 kg:n painoista pediatriasta potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. He saivat tutkimuksessa darunaviiritabletteja ja pieniannoksista ritonaviiria kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatriisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

#### Muut erityisryhmät

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 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 [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **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 vastalääkettä. 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: Systeemiset viruslääkkeet, proteaasin estäjät, ATC-koodi: J05AE10.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen äärisveren mononuklearisoluissa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa ( $EC_{50}$ -arvojen mediaani 1,2–8,5 nM [0,7–5,0 ng/ml]). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alytyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alytyypin primaarisia isolaatteja vastaan ( $EC_{50}$ -arvot < 0,1–4,3 nM).

Nämä  $EC_{50}$ -arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87  $\mu M$ :sta > 100  $\mu M$ :iin).

#### Resistenssi

Darunaviiriresistentin viruksen valikoituminen villistä HIV-1-kannasta *in vitro* kestää kauan (yli 3 vuotta). Valikoituneet virukset eivät pystyneet kasvamaan, kun darunaviiripitoisuus oli yli 400 nM. Näissä oloissa valikoituneissa viruksissa, joiden herkkyys darunaviirille oli alentunut (vaihteluväli: 23–50-kertainen), todettiin 2–4 proteaasigeenin aminohapposubstituutiota. Kehittymässä olevien virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden proteaasin mutaatioiden kehittymisellä.

Tiedot antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (*TITAN*-tutkimus sekä *POWER* 1, 2 ja 3 -tutkimusten ja *DUET* 1 ja 2 -tutkimusten yhdistetty analyysi) osoittivat, että virologinen vaste darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmään oli heikompi, kun potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään kolme darunaviiriresistenssiin liittyvistä

mutaatioista (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V ja L89V) tai kun näitä mutaatioita kehittyi hoidon aikana.

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviiriin EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliinisiksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaisuutos lähtötilanteessa oli ≤ 10 ne olivat herkkiä, kun kerrannaisuutos lähtötilanteessa oli > 10–40 herkkyys oli heikentynyt ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuutos 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-proteaaasin mutaatioiden kehittyminen ja herkyyden häviäminen proteaaasin 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 parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteaaasin estäjä-mutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaaasin estäjä-resistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyypit, ja herkkyys proteaaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

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 darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAMEja) ja jotka saivat darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää yhdessä muun antiretroviruslääkehoidon kanssa. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 päätapahtuman 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 joille genotyypitietojen perusteella oli kehittynyt mutaatioita <sup>b</sup> päätapahtuman 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 päätapahtuman 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
sakinaviiri	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> lähtötilanteesta ja ≥ 50 kopiota/ml viikolla 8; rebound-potilas: HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, minkä jälkeen HIV-1 RNA -määräksi varmistettu ≥ 400 kopiota/ml tai varmistettu suureneminen > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA pienimmistä virusmäärästä; hoitoa lopetettaessa HIV-1 RNA ≥ 400 kopiota/ml viimeisellä käynnillä

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

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

### Ristiresistenssi

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

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

Tutkimuksen GS-US-216-130 virologisten epäonnistumisten yhteydessä ei havaittu ristiresistenssiä muille HIV-proteaasin estäjille.

### Kliinisten tutkimusten tulokset

Kobisistaatista aiheutuvaa 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 hoitamattomaa ja 18 aiempaa hoitoa saanutta). Nämä potilaat saivat kerran vuorokaudessa otettavien 800 mg:n darunaviiriannosten ja kerran vuorokaudessa otettavien 150 mg:n kobisistaattiannosten yhdistelmää yhdessä tutkijan valitsemista kahdesta aktiivisesta NRTI-lääkkeestä koostuvan perushoidon kanssa.

Tähän tutkimukseen osallistujiksi soveltuneilla HIV-1-infektiopotilailla oli seulonnassa genotyyppi, johon ei liittynyt darunaviiri-resistenssiin 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
<i>Hoitotulokset viikolla 48</i>			
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 ritonaviirin yhdistelmään (vuorokausiannos 800/200 mg annosteltuna kahdesti tai kerran vuorokaudessa) HIV-1-potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalista hoitoa. Molempien hoitoryhmien potilailla oli kiinteä peruslääkitys, johon kuului tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 300 mg kerran vuorokaudessa ja emtrisitabiini 200 mg kerran vuorokaudessa.

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

	ARTEMIS	
	Viikko 48 <sup>a</sup>	Viikko 96 <sup>b</sup>



<i>Tulokset</i>	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 analyysiin.

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

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

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

**ODIN** on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa Darunaviiriin ja ritonaviiriin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviiriin 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			
<i>Tulokset</i>	Darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + OBR n=294	Darunaviiri /ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR n=296	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>

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

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

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

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

<sup>d</sup> Keskiarvojen erot

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

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

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

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneiden aikuis- ja pediatristen potilaiden muut kliinisten

tutkimusten tulokset, ks. Darunavir Krka d.d. 600 mg:n tablettien valmisteyhteenveto.

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Darunaviiriin ja kobisistaatin tai ritonaviiriin yhdistelmän farmakokinetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman  $\alpha_1$ -glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiriä 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 darunaviiriin pitoisuutta plasmassa huomattavasti.

Ks. tiedot kobisistaatin farmakokineettisistä ominaisuuksista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu darunaviiri imeytyy nopeasti. Kun samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ritonaviiriä, darunaviiriin 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 ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa. Ritonaviiri tehostaa darunaviiriin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun potilaalle annetaan suun kautta 600 mg:n kerta-annos darunaviiriä ja 100 mg ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Jos lääke otetaan tyhjään mahaan, kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa käytetyn darunaviiriin suhteellinen biologinen hyötyosuus on pienempi kuin siinä tapauksessa, että lääke otetaan aterian yhteydessä. Tästä syystä darunaviiritabletit tulee aina ottaa kobisistaatin tai ritonaviiriin 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 darunaviiriin 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 ritonaviiriä annoksena 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä  $^{14}\text{C}$ -darunaviiritutkimuksessa todettiin, että suurin osa plasmassa todetusta darunaviiriin ja ritonaviiriin (400/100 mg) kerta-annoksen radioaktiivisuudesta oli peräisin alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta. Ihmisellä on tunnistettu ainakin kolme hapettumisen kautta muodostunutta darunaviirimetaboliittia.

Näiden metaboliittien teho villiä HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

#### Eliminaatio

<sup>14</sup>C-darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 %

<sup>14</sup>C-darunaviirista erittyi ulosteeseen ja noin 13,9 % virtsaan. Noin 41,2 % ulosteeseen erittyneestä määrästä ja noin 7,7 % virtsaan erittyneestä määrästä oli muuttumattomassa muodossa olevaa darunaviiria. Ritonaviirin kanssa otetun darunaviirin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli noin 15 tuntia.

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

#### Erityisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

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

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka 12:llä iältään 12 – < 18-vuotiaalla ja vähintään 40 kg:n painoisella pediatrisella potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, osoitti että darunaviirialtistus kerran vuorokaudessa otetusta darunaviirin 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 darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (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 darunaviirialtistukseen, 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 darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMeja\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+ solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

### Sukupuoli

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

### 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-infektoituneilla 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) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmannes</b> (n = 11) <sup>a</sup>	<b>Kolmas raskauskolmannes</b> (n = 11)	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b> (n = 11)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC <sub>12h</sub> , ng•h/ml	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

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

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

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmannes</b> (n = 16)	<b>Kolmas raskauskolmannes</b> (n = 14)	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b> (n = 15)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC <sub>24h</sub> , ng•h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

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

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  34 %,  $AUC_{24h}$  34 % ja  $C_{min}$  32 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  31 %,  $AUC_{24h}$  35 % ja  $C_{min}$  50 % pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa pelkkää darunaviiria on annettu hiirille, rotille ja koirille, ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää on annettu rotille ja koirille. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat suurimmillaan vastanneet kliinistä altistustasoa.

Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla darunaviirihoitolla todettiin vain vähän vaikutuksia. Jyrsijöillä kohde-elimiksi osoittautuivat hematopoeettinen järjestelmä, veren hyytymisjärjestelmä, maksa ja kilpirauhanen. Tutkimuksissa todettiin vaihtelevaa mutta vähäistä punasoluparametrien laskua ja aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasten 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 lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi 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 adenoomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhaskasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviiri-altistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Piidoksidi, kolloidinen, vedetön  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (selluloosa, mikrokiteinen; piidoksidi, kolloidinen, vedetön)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Tabletin kalvopäällyste:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Rautaoksidi, keltainen (E172) – vain 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit  
Rautaoksidi, punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

## 6.4 Säilytys

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

*400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:*

Purkki (HDPE), lapsiturvallinen PP-suljin, jossa kuiva-aine:

- 30 tablettia: yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki
- 60 tablettia: kaksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää purkkia
- 90 tablettia: kolme 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää purkkia
- 180 tablettia: kuusi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää purkkia.

*800 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:*

Purkki (HDPE), lapsiturvallinen PP-suljin, jossa kuiva-aine:

- 30 tablettia: yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki
- 90 tablettia: kolme 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävää purkkia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

*400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:*

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/001  
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/002  
90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/003  
180 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/004

*800 mg:n kalvopäällysteiset tabletit:*

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/009  
90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/010

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.2018

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Oranssinruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus S2. Tabletin koko: 19,5 x 10 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa ihmisen immuunikatovirusinfektiopotilaiden (HIV-1) hoitoon (ks. kohta 4.2).

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

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

Jos potilaalle harkitaan darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, potilaan hoitohistoriaa ja eri HIV-lääkkeisiin liittyviä mutaatioprofiileja on pohdittava perusteellisesti. Potilaan hoitohistorian ja (mahdollisuuksien mukaan) geno- tai fenotyypin perustuvan resistenssimäärityksen on ohjattava darunaviirin käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

Darunaviirin kanssa otetaan aina suun kautta pieni annos ritonaviiria, joka tehostaa sen farmakokinetiikkaa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä ritonaviirin valmisteyhteenvetoon tulee tutustua ennen darunaviirihoitoa aloittamista.

Darunavir Krka d.d. 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella eikä murskata. Tämä vahvuus ei sovellu alle 600 mg:n annosten muodostamiseen. Tätä valmistetta ei voi käyttää kaikkiin lapsille käytettäviin annoksiin. Darunaviirista on saatavana muita tablettivahvuuksia ja lääkemuotoja.

#### *Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

Suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen kanssa otetaan 100 mg:n ritonaviiriannos

kahdesti vuorokaudessa, ja yhdistelmä otetaan ruoan kanssa. Darunavir Krka d.d. 600 mg -tabletteja voidaan käyttää kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n annoksen muodostamiseen.

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

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

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

Katso tällaisten potilaiden annossuositukset 400 mg:n ja 800 mg:n Darunavir Krka d.d. -tablettien valmisteyhteenvedosta.

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

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

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

<sup>a</sup> ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

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

Yleensä suositellaan darunaviiria kahdesti päivässä ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saanut potilas voi ottaa darunaviirin yhdistelmänä ritonaviirin kanssa kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä, jos hänellä ei ole esiintynyt darunaviiri-resistenssiin 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

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin suositusannos lapsipotilaille on painon mukainen eikä se saa ylittää aikuisten suositusannosta (600 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa).

<b>Darunaviiritablettien ja ritonaviirin<sup>a</sup> annossuositukset aiemmin hoitoa saaneille (3–17-vuotiaille) pediatriksille potilaille</b>		
<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>	<b>Annos (kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)</b>
$\geq 15$ kg – < 30 kg	600 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
$\geq 30$ kg – < 40 kg	675 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	450 mg darunaviiria ja 60 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
$\geq 40$ kg	800 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa

<sup>a</sup> ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneille pediatriksille potilaille suositellaan tekemään HIV-genotyypitestausta. Jos HIV-genotyypitestausta ei ole mahdollista, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä suositellaan ottamaan kerran vuorokaudessa, jos pediatriksille potilas ei ole aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä, ja lääkitys suositellaan ottamaan kahdesti vuorokaudessa, jos

pediatrinen potilas on aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä.

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriset potilaat*

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.1). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsille turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

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

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

##### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Rifampisiinin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

- alfutsosiini
- 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)
- 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 varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

Darunaviiri pitää aina ottaa suun kautta yhdessä sen farmakokinetiikkaa tehostavan pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.2). Siksi ennen darunaviirihoidon aloittamista on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvetoon.

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. 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 käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvan hoidon lisäksi. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alytppi kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

### Pediatriset potilaat

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

### Raskaus

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

### Iäkkäät potilaat

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

### Vaikeat ihoreaktiot

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 nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, darunaviirihoito on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

Ihottumaa ilmaantui yleisemmin aiempaa hoitoa saaneille darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria 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. Darunaviiria 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 darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu viitteitä uudesta

maksan toimintahäiriöstä tai maksan toimintahäiriön pahenemisesta (kuten kliinisesti merkityksellistä maksaentsyymipitoisuuden suurenemista ja/tai oireita, esim. väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, ikterusta, virtsan muuttumista tummaksi, maksan arkuutta, maksan suurentumaa), hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on heti harkittava.

#### Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

##### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä darunaviirin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi darunaviiria tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Hemofiliapotilaat*

Proteaasin estäjähoitoa saaneilla tyypin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja ihohematomia 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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, on todettu myös herpes simplex- ja herpes zoster -infektioiden uudelleenaktivoitumista.

Elpyvän immunitetin yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin

tautia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Darunaviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A- ja CYP2D6-isoentsyymien sekä P-gp:n estäjiä. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää 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 suuressa 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 darunaviiri-altistuksen noin 14-kertaiseksi, kun darunaviiri (kerta-annos 600 mg) annettiin suun kautta yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Siksi darunaviirin kanssa tulee aina käyttää sen farmakokinetiikkaa tehostavaa pientä ritonaviiriannosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

### **Darunaviiri-/ritonaviiri-altistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet**

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

### **Yhteisvaikutustaulukko**

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

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

<b><i>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</i></b>		
Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Suosituks <sup>#</sup> samanaikaiseen käyttöön liittyen
<b><i>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</i></b>		
<i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunaviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Didanosiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiini AUC ↓ 9 % didanosiini C <sub>min</sub> ND didanosiini C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja didanosiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiini annetaan tyhjään mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.



Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunaviiri AUC ↑ 21 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16 % (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.
Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
<i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirensi AUC ↑ 21 % efavirensi C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirensi C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15 % (efavirensi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirensialistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Efavirensin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C <sub>min</sub> ). Jos efavirensin käyttö yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37 % etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49 % etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunaviiri AUC ↑ 15 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella <u>200 mg kahdesti vuorokaudessa</u> voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.

Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä rilpiviriinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
<b>HIV-proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>†</sup></b>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	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> ↔  Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	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 % 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.	Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysongelmia esiintyy.

<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>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p>
<p><b>HIV-proteasiin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b></p>		
<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>Darunaviirialtistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä oikeita yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p><b>CCR5:N ESTÄJÄT</b></p>		
<p>Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>maraviroki AUC ↑ 305 % maraviroki C<sub>min</sub> ND maraviroki C<sub>max</sub> ↑ 129 %</p> <p>Darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa</p>	<p>Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<p><b>α1-ADRENOSEPTORIANAGONISTIT</b></p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p><b>ANESTESIA-AINEET</b></p>		
<p>Alfentaniili</p>	<p>Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.</p>	<p>Samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.</p>
<p><b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAULILÄÄKKEET</b></p>		

Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeminen) Meksiletiini Propafenoni  Amiodaroni Bepридиili Dronedaroni  Kinidiini Ranolatsiini	Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, kinidiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61 % digoksiini C <sub>min</sub> ND digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29 % (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	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)	Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Apiksabaani Dabigatranieteksilaaatti Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.

Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	karbamatsepiini AUC ↑ 45 % karbamatsepiini C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamatsepiini C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Klonatsepaami	Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	sertraliini AUC ↓ 49 % sertraliini C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertraliini C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450:n induktio)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	

<b>KIHTILÄÄKKEET</b>		
Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin 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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa 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 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiniini C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantriini C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin 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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.  Rifampisiinin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Tikagrelori	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö pieniannoksella ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tikagrelorialtistusta.	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
Ketiapiini	Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Darunaviirin/pieniannoksisen ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini  Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.  Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>		
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän 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 flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenevät merkitsevästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.</p> <p>Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten suppression, kehittymistä.</p> <p>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.</p> <p>Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. intranasaalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.</p>
<p>Deksametasoni (systeemisesti käytetty)</p>	<p>Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)</p>	<p>Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<p><b>ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT</b></p>		
<p>Bosentaani</p>	<p>Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin 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 darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.</p>
<p><b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b></p>		
<p><b>NS3-4A-proteaasin estäjät</b></p>		
<p>Elbasviiri/gratsopreviiri</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Bosepreviiri 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa</p>	<p>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 %</p>	<p>Bosepreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p>

Simepreviiri	<p>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> ↔</p> <p>Simepreviiriannos oli tässä yhteisvaikutustutkimuksessa 50 mg, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ja vertailu tehtiin 150 mg pelkästään simepreviiriä saaneeseen hoitoryhmään.</p>	Simepreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän plasman darunaviiri- ja ritonaviiripitoisuuksia. (CYP450:n induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma- ja valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoiton päättymisen jälkeen.
<b>HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyysiä. Näin ollen darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3–4-kertainen atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10-kertainen atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2-kertainen # yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.
Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatiini C <sub>min</sub> ND pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> yhdessä pienessä alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi.	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä 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	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
<b>MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET</b>		
Lomitapidi	Tehostetun darunaviirin 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> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi  Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeutista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin 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/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä, koska ritonaviiri indusoi metadonin metaboliaa. Potilaan kliinistä seuranta suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.

Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔ buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloksoni AUC ↔ naloksoni C <sub>min</sub> ND naloksoni C <sub>max</sub> ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seuranta suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Fentanylili Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria 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	Ei tutkittu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän 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 darunaviiria käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  Muiden ehkäisy menetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni-korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilifiili Tadalafilifiili Vardenafiili	Yhteisvaikutustutkimuksessa <sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliilille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.	Avanafiilin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafiliilin, vardenafiilin tai tadalafiliilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiliikerta-annos 72 tunnin kuluessa.

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

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

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

\*Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen (n = 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 ripulipahoinvointi, 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.

### 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*

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofiilimäärän nousu,
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtyminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verekkyyks (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kierto huimaus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia
harvinainen	akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	

melko harvinainen	hypertensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
harvinainen	nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonneet veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
yleinen	ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, laajalle levinnyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäytyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankolihasten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatiet</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



### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

#### *Ihottuma*

Kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein hoidon neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani kun hoitoa jatkettiin.

Vaikean ihoreaktion yhteydessä, ks. varoitukset kohdassa 4.4.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin 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 esiintyvyyden (syy-yhteydestä riippumatta) oli 10,9/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 4,2/100 potilasvuotta darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 3,8/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla, ja lääkkeeseen liittyvän ihottuman esiintyvyyden 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*

Kreatiiniinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös raskomyolyyssia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymineestäjiä (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 immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

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

#### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

### Pediatriiset potilaat

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

- 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiasta ja vähintään 20 kg:n painoista 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) pediatriasta potilasta, jotka saivat darunaviirioraalisen suspension ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää kaksi kertaa

- vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.
- 12 HIV-1-infektiota sairastavaa 12–17-vuotiasta ja vähintään 40 kg:n painoista pediatria potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. He saivat tutkimuksessa darunaviiritabletteja ja pieniannoksista ritonaviiria kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatriasilla 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3200 mg pelkkää 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 ( $K_D = 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Se estää selektiivisesti HI-viruksen koodaamien gag-pol-polyproteiinien pilkkomista infektioituneissa soluissa ja estää näin kypsien, infektiivisten virionien muodostumisen.

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektioituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääreisveren mononukleaarisoluihin ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa ( $EC_{50}$ -arvojen mediaani 1,2–8,5 nM [0,7–5,0 ng/ml]). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alytyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alytyypin primaarisia isolaatteja vastaan ( $EC_{50}$ -arvot < 0,1–4,3 nM).

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

### Resistenssi

Darunaviiriresistentin viruksen valikoituminen villistä HIV-1-kannasta *in vitro* kestää kauan (yli 3 vuotta). Valikoituneet virukset eivät pystyneet kasvamaan, kun darunaviiripitoisuus oli yli 400 nM. Näissä oloissa valikoituneissa viruksissa, joiden herkkyys darunaviirille oli alentunut (vaihteluväli: 23–50-kertainen), todettiin 2–4 proteaasigeenin aminohapposubstituutiota. Kehitymässä olevien virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden proteaasin mutaatioiden kehittymisellä.

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

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

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

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

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

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

Proteaasin estäjä-resistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyypit, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

### Ristiresistenssi

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

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

### Kliinisten tutkimusten tulokset

#### Aikuispotilaat

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

#### Kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n darunaviiriannoksen ja kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmän teho aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla

Darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehoa koskeva näyttö antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla pohjautuu vaiheen III *TITAN*-tutkimuksen 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa, mutta eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiriä), vaiheen III *ODIN*-tutkimuksen 48 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla, joilla ei ollut darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)), ja vaiheen IIb *POWER* 1 ja 2 -tutkimusten 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin voimakkaasti proteaasin estäjille resistentteillä antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla).

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

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

TITAN
-------

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

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

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

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

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

**ODIN** on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviirin ja ritonaviirin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla HIV-1-infektiopotilailla, joiden genotyyppiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiresistenssiin 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-alityppi			
Tyyppi B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Tyyppi AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tyyppi C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Muu <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

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

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

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

<sup>d</sup> Keskiarvojen erot

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

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoa ei saa antaa antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille potilaille, joilla 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 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypin on muu kuin B, on vähän tietoja.

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

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

POWER 1- ja POWER 2 -tutkimusten yhdistetyt tiedot						
Tulokset	Viikko 48			Viikko 96		
	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa n=131	Verrokki n=124	Hoitojen ero	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa n=131	Verrokki n=124	Hoitojen ero
HIV RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4; 44,1) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
CD4+ solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ( $\times 10^6/l$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

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

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

<sup>c</sup> 95 %:n luottamusväli.

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

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

#### *Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste*

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

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

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

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

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutos (FC, fold change)

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

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

### Pediatriset potilaat

Kliiniset tutkimustulokset 12–17-vuotiaista pediatria potilaista, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n Darunavir Krka d.d. -tablettien valmisteyhteenveto.

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

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

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

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

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

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

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

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakonetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa käytettäessä niitä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa tutkittiin avoimessa vaiheen II **ARIEL**-tutkimuksessa 21:llä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneella HIV-1-

infektoituneella 3 – < 6-vuotiaalla ja 10 – < 20 kg:n painoisella pediatriisella potilaalla. Potilaat saivat painon mukaista annosta kahdesti vuorokaudessa; 10 – < 15 kg painavat potilaat saivat 25 mg/kg darunaviiria ja 3 mg/kg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 15 – < 20 kg painavat potilaat saivat 375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Viikolla 48 arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa saaneiden potilaiden (16 potilasta painoi 15 – < 20 kg ja 5 potilasta painoi 10 – < 15 kg) virologinen vaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden viruskuormaksi plasmassa varmistui < 50 HIV-1 RNA kopiota/ml (ks. painoon perustuvat annossuositukset kohdassa 4.2).

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

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

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

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman  $\alpha_1$ -glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

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

#### Imeytyminen

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

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



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

#### Jakautuminen

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

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

#### Biotransformaatio

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

$^{14}\text{C}$ -darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (annos 400/100 mg) jälkeen noin 79,5 %  $^{14}\text{C}$ -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 darunaviirialtistus 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 (DRV-RAmeja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua

x 10<sup>6</sup>/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 farmakokineetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatrisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti darunaviirialtistukseen, joka oli verrannollinen aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin 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 darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMeja\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+ solumäärä on ≥ 100 solua x 10<sup>6</sup>/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 farmakokineetikassa ollut kovinkaan suuria ikään (18–75 vuotta) liittyviä eroja HIV-infektoituneilla potilailla (n=12, ikä ≥ 65) (ks. kohta 4.4). Yli 65-vuotiaista potilaista oli kuitenkin saatavana vain vähän tietoa.

#### *Sukupuoli*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Darunaviiria ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, n=20) ei vaikuttanut merkitsevästi darunaviirin farmakokineetiikkaan HIV-infektoituneilla 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 farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

**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>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmannes (n = 11)<sup>a</sup></b>	<b>Kolmas raskauskolmannes (n = 11)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 11)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC <sub>12h</sub> , ng•h/ml	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

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

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

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmannes (n = 16)</b>	<b>Kolmas raskauskolmannes (n = 14)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 15)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC <sub>24h</sub> , ng•h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> ja C<sub>min</sub>) olivat synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavat: toisella raskauskolmanneksella C<sub>max</sub> 28 %, AUC<sub>12h</sub> 24 % ja C<sub>min</sub> 17 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella C<sub>max</sub> 19 % ja AUC<sub>12h</sub> 17 % pienemmät ja C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> ja C<sub>min</sub>) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella C<sub>max</sub> 34 %, AUC<sub>24h</sub> 34 % ja C<sub>min</sub> 32 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella C<sub>max</sub> 31 %, AUC<sub>24h</sub> 35 % ja C<sub>min</sub> 50 % pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa pelkkää darunaviiria on annettu hiirille, rotille ja koirille, ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää on annettu rotille ja koirille. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat suurimmillaan vastanneet kliinistä altistustasoa.

Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla darunaviirihoidolla todettiin vain vähän vaikutuksia. Jyrsijöillä kohde-elimiksi osoittautuivat hematopoeettinen järjestelmä, veren hyytymisjärjestelmä, maksa ja kilpirauhanen. Tutkimuksissa todettiin vaihtelevaa mutta vähäistä punasoluparametrien laskua ja aktivoituneen partiaalisesta trombotestaattorin pitenemistä.

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

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä

suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen 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 keskenkasvuisille 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. Keskenkasvuisilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

Ihmisen veri-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi 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 naarailta havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhas kasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviiri-altistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen  
Krospovidoni  
Hydroksiopropyyliselluloosa  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (selluloosa, mikrokiteinen; piidioksidi, kolloidinen, vedetön)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Tabletin kalvopäällyste:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E533b)  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Rautaoksidi, punainen (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

## **6.4 Säilytys**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Purkki (HDPE), lapsiturvallinen PP-suljin, jossa kuiva-aine:

- 30 tablettia: 1 purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.
- 60 tablettia: 2 purkkia, joissa on kummassakin 30 kalvopäällysteistä tablettia,
- 90 tablettia: 3 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia,
- 180 tablettia: 6 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/005  
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/006  
90 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/007  
180 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/17/1248/008

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

180 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/002 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/003 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/004 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Darunavir Krka d.d. 400 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Purkin ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pida purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/002 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/003 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/004 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

180 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/005 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/006 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/007 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/008 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Purkin ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pida purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/005 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/006 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/007 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/008 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/009 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/010 90 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Darunavir Krka d.d. 800 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Purkin ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Krka d.d. 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pida purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1248/009 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1248/010 90 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Darunavir Krka d.d. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Darunavir Krka d.d. 800 mg kalvopäällysteiset tabletit**

darunaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta
3. Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Krka d.d. -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Darunavir Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään**

**Mitä Darunavir Krka d.d. on?**

Darunavir Krka d.d. sisältää vaikuttavana aineena darunaviiria. Darunavir Krka d.d. on antiretroviruslääke, jota käytetään immuunikatoa aiheuttavan HI-virusinfektion eli HIV-infektion hoitoon. Se kuuluu proteaasin estäjien lääkeryhmään. Darunavir Krka d.d. vaikuttaa vähentämällä HI-viruksen määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmän toimintaa ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien riskiä.

**Mihin sitä käytetään?**

Darunavir Krka d.d. 400 ja 800 mg -tabletteja käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja (vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 40 kg:n painoisilla) lapsilla

- joita ei ole aiemmin hoidettu antiretroviruslääkkeillä
- tietyillä potilailla, jotka ovat aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä (lääkärisi tarkistaa tämän kohdallasi).

Darunavir Krka d.d. -valmistetta on käytettävä yhdessä pieniannoksisen kobisistaatin tai ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta**

**Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta**

- jos olet **allerginen** darunaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**. Kysy asiaa lääkäriltäsi, jos et tiedä, miten vaikea maksasairautesi on. Lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

**Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa**

Jos käytät jotakin näistä valmisteista, pyydä lääkäriäsi vaihtamaan se johonkin toiseen lääkkeeseen.



Lääke	Käyttöaihe
<i>Avanafili</i>	erektiohäiriöiden hoito
<i>Astemitsoli tai terfenadiini</i>	allergioiden hoito
<i>Triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami</i>	unilääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden hoito
<i>Sisapridi</i>	tiettyjen vatsavaivojen hoito
<i>Kolkisiini</i> (jos sinulla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöitä)	kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoito
<i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini tai sertindoli</i>	psykykenlääkkeitä
<i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliegonoviini (metyyliergometriini)</i>	migreenin ja päänsäryn hoito
<i>Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini</i>	tiettyjen sydänhäiriöiden kuten rytmihäiriöiden hoito
<i>Lovastatiini, simvastatiini ja lomitapidi</i>	kolesterolia alentavia lääkkeitä
<i>Rifampisiini</i>	tiettyjen infektioiden kuten tuberkuloosin hoito
<i>Lopinaviiria/ritonaviiria</i> sisältävä yhdistelmävalmiste	Tämä HIV-lääke kuuluu Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa samaan lääkeryhmään
<i>Elbasviiri/gratsopreviiri</i>	hepatiitti C -infektion hoito
<i>Alfutsosiini</i>	eturauhasen liikakasvun hoito
<i>Sildenafil</i>	korkean keuhkoverenpaineen hoitoon
<i>Tikagrelori</i>	verihituleiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti

Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta.

Darunavir Krka d.d. ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeistä käyttävillä potilailla.

#### **Asioita, joista on kerrottava lääkärille ENNEN hoidon aloittamista ja hoidon AIKANA**

Lue huolellisesti seuraavat kohdat ja kerro lääkärillesi, jos jokin niistä koskee sinua.

- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut aiemmin jokin **maksasairaus**, kuten hepatiitti B tai C -infektio. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunavir Krka d.d. saattaa suurentaa verensokeriarvoja.
- Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitään **infektion merkkejä** (esimerkiksi suurentuneet imusolmukkeet tai kuume). Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-

infektio ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektioita, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.

- Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. Darunavir Krka d.d. saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- Kerro lääkärillesi, jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- Kerro lääkärillesi, jos havaitset mitään **lihaksiin tai luustoon liittyviä ongelmia**. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### **Iäkkäät**

Darunavir Krka d.d. -valmistetta on käytetty vain pienellä joukolla vähintään 65-vuotiaita potilaita. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärisi kanssa siitä, voitko käyttää Darunavir Krka d.d. -valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Darunavir Krka d.d. 400 tai 800 mg -tabletteja ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaiden tai alle 40 kg:n painoisten lasten käyttöön.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Krka d.d.**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja kobisistaatin tai ritonaviirin yhdistelmän käyttöä kaikkien proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden HIV-proteaasin estäjien kanssa. Joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan. Kerro siis aina lääkärillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Darunavir Krka d.d. -valmisteen vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia*, *fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirentsiä* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *bosepreviiria* (hepatiitti C -infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *rifapentiiniä*, *rifabutiinia* (joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävä lääke)
- *sakinaviiria* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke).

- Darunavir Krka d.d. saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksiin. Kerro lääkärillesi, jos käytät
- *amlodipiinia, diltiatseemia, disopyramidia, karvedilolia, felodipiinia, flekainidia, lidokaiinia, metoprololia, meksiletiiniä, nifedipiiniä, nikardipiinia, propafenonia, timololia, verapamiilia* (sydänlääkkeitä), sillä näiden lääkkeiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua.
  - *apiksabaania, dabigatraanieteksilaattia, rivaroksabaania, varfariinia* (veren hyytymistä heikentävä lääke), sillä sen hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat muuttua; lääkärin tulee ehkä ottaa verikoe.
  - estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. Darunavir Krka d.d. saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.
  - *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunavir Krka d.d. saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
  - *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihaskovettumien riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
  - *klaritromysiinia* (antibiootti)
  - *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
  - *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, silmien, nivelten ja lihasten tulehdustilojen sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos muita vaihtoehtoja ei voi käyttää, näitä lääkkeitä tulee käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärisi on seurattava tilaasi huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
  - *buprenorfiinia/naloksonia* (opioidiriippuvuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
  - *salmeterolia* (astman hoitoon)
  - *artemeetteriä/lumefantriinia* (malarian hoitoon käytettävä yhdistelmävalmiste)
  - *dasatinibia, everolimuusia, nilotinibia, vinblastiinia, vinkristiiniä* (syövän hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä)
  - *sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydän- ja keuhkosairauden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä)
  - *simepreviiriä* (hepatiitti C -infektion hoitoon)
  - *fentanylia, oksikodonia, tramadolaa* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai Darunavir Krka d.d. -valmisteen hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *alfentaniilia* (injektioina käytettävä voimakas, lyhytvaikutteinen kipulääke, jota käytetään kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä)
- *digoksiinia* (tiettyihin sydänvaivoihin käytettävä sydänlääke)
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *itrakonatsolia, isavuonatsolia, flukonatsolia, posakonatsolia, klotrimatsolia* (sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä). Vorikonatsolia tulee käyttää vain lääkärin arvion jälkeen.
- *rifabutiinia* (antibiootti)
- *sildenafilia, vardenafilia, tadalafilia* (erektiohäiriöiden tai korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *amitriptyliiniä, desipramiinia, imipramiinia, nortriptyliiniä, paroksetiinia, sertraliinia, tratsodonia* (masennus- ja ahdistuneisuuslääkkeitä)
- *maravirokia* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *metadonia* (opioidiriippuvuuden hoitoon)
- *karbamatsipiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *bupironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsapaamia, injektioina*

- *annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhottavia lääkkeitä)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon).

Tämä ei ole täydellinen lista lääkkeistä. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle **kaikista** käyttämästäsi lääkkeistä.

### **Darunavir Krka d.d. ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetat. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää Darunavir Krka d.d. -valmistetta, ellei lääkäri ole nimenomaan kehottanut heitä tekemään niin. Äidit, joilla on HIV-infektio, eivät saa imettää, sillä lapsi voi saada HIV-tartunnan rintamaidon kautta eikä lääkkeen vaikutuksia imeväisikäisiin tunneta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytön jälkeen.

## **3. Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja kobisistaatin tai ritonaviirin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi.

Kun hoito on aloitettu, annosta tai lääkemuotoa ei saa muuttaa eikä hoitoa lopettaa ilman lääkärin tästä antamaa ohjetta.

Darunavir Krka d.d. 400 ja 800 mg:n tabletit on tarkoitettu vain kerran päivässä otettavan 800 milligramman annoksen muodostamiseen.

Tätä valmistetta on saatavana vain kalvopäällysteisinä tabletteina, eikä se siksi sovellu potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja kokonaisina, esimerkiksi pienille lapsille. On selvítettävä, onko näille potilaille paremmin soveltuvia darunaviiria sisältäviä lääkemuotoja saatavana.

### **Annos aikuisille jotka eivät ole aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä (lääkärisi tarkistaa tämän kohdallasi)**

Tavanomainen Darunavir Krka d.d. -annos on 800 mg (kaksi 400 mg:n Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 mg:n Darunavir Krka d.d. -tabletti) kerran vuorokaudessa.

Sinun täytyy ottaa Darunavir Krka d.d. -tabletit joka päivä ja aina yhdessä 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Krka d.d. ei vaikuta kunnolla ilman kobisistaattia tai ritonaviiria ja ruokaa. Syö ateria tai välipala korkeintaan 30 minuuttia ennen kuin otat Darunavir Krka d.d.- ja kobisistaatti- tai ritonaviiriannoksesi. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin. Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja kobisistaatin tai ritonaviirin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi.

### **Ohjeet aikuisille**

- Ota kaksi 400 mg:n tablettia samanaikaisesti tai yksi 800 mg:n tabletti kerran päivässä joka päivä.
- Ota Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa aina 150 mg kobisistaattia tai 100 mg ritonaviiria.
- Ota Darunavir Krka d.d. ruoan kanssa.
- Niihlaise tabletti jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Ota muut samanaikaisesti Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja kobisistaatin tai ritonaviirin kanssa käyttämäsi HIV-lääkkeet lääkärin ohjeen mukaan.

**Annos aikuisille jotka ovat aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä (lääkärisi tarkistaa tämän kohdallasi)**

Saatat tarvita toisenlaisen Darunavir Krka d.d. -annoksen, johon ei voi käyttää näitä 400 ja 800 mg:n tabletteja. Darunavir Krka d.d. -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

Annos on joko:

- 800 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (kaksi 400 milligramman Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 150 milligramman kobisistaattiannoksen tai 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.  
TAI
- 600 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (yksi 600 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

**Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi ei ole aiemmin saanut hoitoa antiretroviruslääkkeillä (lapsen lääkäri selvittää tämän)**

- Tavanomainen Darunavir Krka d.d. -annos on 800 milligrammaa (kaksi 400 milligramman Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran päivässä.

**Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi on aiemmin saanut hoitoa antiretroviruslääkkeillä (lapsen lääkäri selvittää tämän)**

Annos on joko:

- 800 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (kaksi 400 milligramman Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran päivässä.  
TAI
- 600 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (yksi 600 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti päivässä.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

**Ohjeet vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 40 kg:n painoisille lapsille**

- Ota 800 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (kaksi 400 milligramman Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) kerran päivässä joka päivä samaan aikaan päivästä.
- Ota Darunavir Krka d.d. aina yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa.
- Ota Darunavir Krka d.d. ruoan kanssa.
- Niele tabletit nestein, kuten veden tai maidon, kanssa.
- Ota muut Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja ritonaviirin kanssa yhdistelmänä käytettävät HIV-lääkkeesi lääkärin antaman ohjeen mukaan.

**Jos otat enemmän Darunavir Krka d.d. -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

**Jos unohdat ottaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta**

Jos huomaat asian **12 tunnin kuluessa**, ota tabletit heti. Ota lääke aina kobisistaatin tai ritonaviirin ja ruoan kanssa. Jos huomaat asian **yli 12 tunnin kuluttua**, jätä annos väliin ja ota seuraavat annokset tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen käyttöä, vaikka vointisi olisikin parempi. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai

sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro lääkärille, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista.**

Maksaongelmia, jotka voivat toisinaan olla vaikeita, on raportoitu. Lääkärin pitää teettää verikokeita, ennen kuin voit aloittaa Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkärillesi, jos havaitset maksavaivojen oireita tai merkkejä, joihin kuuluvat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, vaaleat ulosteet, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus tai oikealla puolella kylkiluiden alla tuntuva kipu, särky tai kipu ja epämukavat tuntemukset.

Ihottuma (ilmaantuu useammin, jos samanaikaisesti käytetään raltegraviiria), kutina. Ihottuma on yleensä lievää tai kohtalaista. Ihottuma saattaa olla erään harvinaisen mutta vakavan tilan oire. On tärkeää ottaa yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa. Lääkärisi kertoo sinulle, miten oireita voidaan hoitaa ja tuleeko sinun lopettaa Darunavir Krka d.d. -hoito.

Muita vaikeita haittavaikutuksia olivat diabetes (yleinen) ja haimatulehdus (melko harvinainen).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- ripuli

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu tai vatsan pingottuneisuus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- päänsärky, väsymys, huimaus, uneliaisuus, käsien tai jalkojen puutuminen, kihelmöinti tai kipu, voimien heikkeneminen, nukahtamisvaikeus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- rintakipu, muutokset EKG:ssa, nopea sydämensyke
- heikentynyt tai poikkeava ihon tuntoherkkyys, pistely, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, tasapainovaikeudet
- hengitysvaikeudet, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
- maha- tai suutulehdus, närästys, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, röyhtäily
- munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, virtsaamisvaikeudet, tiheä- tai runsasvirtsaisuus, joskus öisin
- nokkosihottuma, vaikea-asteinen ihon ja muiden kudosten (useimmiten huulten tai silmien) turvotus, ekseema, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, hilseilevä iho, kynsien värjäytyminen
- lihaskipu, lihaskramppi tai -heikkous, raajakipu, osteoporoosi
- kilpirauhasen toiminnan hidastuminen, joka voidaan havaita verikokeessa.
- korkea verenpaine, punoitus
- punoittavat tai kuivat silmät
- kuume, alaraajojen turvotus nesteen kertymisen vuoksi, huonovointisuus, ärtyneisyys, kipu
- infektio-oireet, herpes simplex
- erektiohäiriöt, rintarauhasen suureneminen
- unihäiriöt, uneliaisuus, masennus, ahdistuneisuus, poikkeavat unet, heikentynyt seksuaalinen halukkuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- reaktio, josta käytetään nimitystä DRESS [vaikea ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turvotusta, eosinofiilien (eräiden valkosolujen) määrän lisääntymistä tai maksa-, munuais- tai keuhkovaikutuksia]
- sydänkohtaus, hidas sydämensyke, sydämentykytys
- näköhäiriö
- vilunväristykset, poikkeava vointi
- sekavuustila tai ajan ja paikan tajun heikkeneminen, mielialan muutokset, levottomuus
- pyörtyminen, epileptinen kohtaus, makuaistin muutokset tai häviäminen
- suun haavaumat, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
- nuha
- ihovauriot, kuiva iho
- lihasten tai nivelien jäykkyys, tulehduksellinen tai ei-tulehduksellinen nivelkipu
- tiettyjen verisolu- tai veren kemiallisten arvojen muutokset, jotka näkyvät veri- tai virtsakokeissa. Lääkärisi selittää asian sinulle. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi veren valkosolujen määrän suureneminen.

Jotkin haittavaikutukset ovat tyypillisiä Darunavir Krka d.d. -valmisteen lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

- lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihashäiriöt ovat olleet vakavia.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Darunavir Krka d.d. -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Avatun pakkauksen kesto aika: 1 kuukausi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

#### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

##### **Mitä Darunavir Krka d.d. sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 milligrammaa tai 800 milligrammaa darunaviiria.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, hydroksiopropyyliselluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa; vedetön kolloidinen piidioksidi) ja magnesiumstearaatti (E470b) tabletin ytimessä sekä poly(vinyylialkoholi), makrogoli, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172) (vain 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit) sekä punainen rautaoksidi (E172) kalvopäällysteessä.

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost**

*Darunavir Krka d.d. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit):*

Kellanuskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja (tabletteja), joissa on toisella puolella kaiverrus S1. Tabletin koko: 17 x 8,5 mm.

*Darunavir Krka d.d. 800 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit):*

Ruskeanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja (tabletteja), joissa on toisella puolella kaiverrus S3. Tabletin koko: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 30 kalvopäällysteistä tablettia (yksi 30 tabletin purkki), 60 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 30 tabletin purkkia), 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia) tai 180 kalvopäällysteistä tablettia (kuusi 30 tabletin purkkia).

Darunavir Krka d.d. 800 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 30 kalvopäällysteistä tablettia (yksi 30 tabletin purkki), 60 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 30 tabletin purkkia) tai 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

### **Valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300



**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Darunavir Krka d.d. 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

darunaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta
3. Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Krka d.d. -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Darunavir Krka d.d. on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Darunavir Krka d.d. on?

Darunavir Krka d.d. sisältää vaikuttavana aineena darunaviiria. Darunavir Krka d.d. on antiretroviruslääke, jota käytetään immuunikatoa aiheuttavan HI-virusinfektion eli HIV-infektion hoitoon. Se kuuluu proteaasin estäjien lääkeryhmään. Darunavir Krka d.d. vaikuttaa vähentämällä HI-viruksen määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmän toimintaa ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien riskiä.

##### Mihin sitä käytetään?

Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja (vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 15 kg:n painoisilla) lapsilla, joita on aiemmin hoidettu muilla antiretroviruslääkkeillä.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta on käytettävä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta

##### Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta

- jos olet **allerginen** darunaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**. Kysy asiaa lääkäriltäsi, jos et tiedä, miten vaikea maksasairautesi on. Lisätutkimukset voivat olla tarpeen.

##### Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

Jos käytät jotakin näistä valmisteista, pyydä lääkäriäsi vaihtamaan se johonkin toiseen lääkkeeseen.

Lääke	Käyttöaihe
<i>Avanafili</i>	erektiohäiriöiden hoito
<i>Astemitsoli</i> tai <i>terfenadiini</i>	allergioiden hoito
<i>Triatsolaami</i> ja <i>suun kautta otettava</i>	unilääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden hoito

<i>midatsolaami</i>	
<i>Sisapridi</i>	tiettyjen vatsavaivojen hoito
<i>Kolkisiini</i> (jos sinulla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöitä)	kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoito
<i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini tai sertindoli</i>	psykykenlääkkeitä
<i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini (metyyliergometriini)</i>	migreenin ja päänsäryn hoito
<i>Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini</i>	tiettyjen sydänhäiriöiden kuten rytmihäiriöiden hoito
<i>Lovastatiini, simvastatiini ja lomitapidi</i>	kolesterolia alentavia lääkkeitä
<i>Rifampisiini</i>	tiettyjen infektioiden kuten tuberkuloosin hoito
<i>Lopinaviiria/ritonaviiria</i> sisältävä yhdistelmävalmiste	Tämä HIV-lääke kuuluu Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa samaan lääkeryhmään
<i>Elbasviiri/gratsopreviiri</i>	hepatiitti C -infektion hoito
<i>Alfutsosiini</i>	eturauhasen liikakasvun hoito
<i>Sildenafil</i>	korkean keuhkoverenpaineen hoitoon
<i>Tikagrelori</i>	verihiiutaleiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti

Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Darunavir Krka d.d. -valmistetta.

Darunavir Krka d.d. ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeistä käyttävillä potilailla.

#### **Asioita, joista on kerrottava lääkärille ENNEN hoidon aloittamista ja hoidon AIKANA**

Lue huolellisesti seuraavat kohdat ja kerro lääkärillesi, jos jokin niistä koskee sinua.

- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut aiemmin jokin **maksasairaus**, kuten hepatiitti B tai C -infektio. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunavir Krka d.d. saattaa suurentaa verensokeriarvoja.
- Kerro lääkärillesi välittömästi, jos havaitset mitään **infektion merkkejä** (esimerkiksi suurentuneet imusolmukkeet tai kuume). Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektioita, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.
- Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä

kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. Darunavir Krka d.d. saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- Kerro lääkärillesi, jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- Kerro lääkärillesi, jos havaitset mitään **lihaksiin tai luustoon liittyviä ongelmia**. Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

### **Iäkkäät**

Darunavir Krka d.d. -valmistetta on käytetty vain pienellä joukolla vähintään 65-vuotiaita potilaita. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärisi kanssa siitä, voitko käyttää Darunavir Krka d.d. -valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Darunavir Krka d.d. -valmistetta ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Krka d.d.**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Krka d.d. -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunavir Krka d.d. -valmistetta voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunavir Krka d.d. -valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän käyttöä kaikkien proteaasin estäjien kanssa ei ole tutkittu eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden HIV-proteaasin estäjien kanssa. Joissakin tapauksissa muiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan. Kerro siis aina lääkärillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Darunavir Krka d.d. -valmisteen vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirentsiä* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *bosepreviiria* (hepatiitti C -infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *rifapentiiniä, rifabutiinia* (joidenkin infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävä lääke)
- *sakinaviiria* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke).

Darunavir Krka d.d. saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksiin. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *amlodipiinia, diltiatseemia, disopyramidia, karvedilolia, felodipiinia, flekainidia, lidokaiinia, metoprololia, meksiletiiniä, nifedipiiniä, nikardipiinia, propafenonia, timololia, verapamiilia* (sydänlääkkeitä), sillä näiden lääkkeiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua.
- *apiksabaania, dabigatraanieteksilaattia, rivaroksabaania, varfariinia* (veren hyytymistä heikentävä lääke), sillä sen hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat muuttua; lääkärin tulee

- ehkä ottaa verikoe.
- estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. Darunavir Krka d.d. saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan.
  - *etinyyliestradiolia ja drospirenonia* sisältävää yhdistelmävalmistetta. Darunavir Krka d.d. saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
  - *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
  - *klaritromysiinia* (antibiootti)
  - *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
  - *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, silmien, nivelten ja lihasten tulehdustilojen sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos muita vaihtoehtoja ei voi käyttää, näitä lääkkeitä tulee käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärisi on seurattava tilaasi huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.
  - *buprenorfiinia/naloksonia* (opioidiriippuvuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
  - *salmeterolia* (astman hoitoon)
  - *artemeetteriä/lumefantriinia* (malarian hoitoon käytettävä yhdistelmävalmiste)
  - *dasatinibiä, everolimuusia, nilotinibia, vinblastiinia, vinkristiiniä* (syövän hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä)
  - *sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia* (erektiohäiriöiden tai keuhkoverenpainetaudiksi kutsutun sydän- ja keuhkosairauden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä)
  - *simepreviiriä* (hepatiitti C -infektion hoitoon)
  - *fentanyyliä, oksikodonia, tramadolia* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö Darunavir Krka d.d. -valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai Darunavir Krka d.d. -valmisteen hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *alfentaniilia* (injektioina käytettävä voimakas, lyhytvaikutteinen kipulääke, jota käytetään kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä)
- *digoksiinia* (tiettyihin sydänvaivoihin käytettävä sydänlääke)
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *itrakonatsolia, isavukonatsolia, flukonatsolia, posakonatsolia, klotrimatsolia* (sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä). Vorikonatsolia tulee käyttää vain lääkärin arvion jälkeen.
- *rifabutiinia* (antibiootti)
- *sildenafilia, vardenafilia, tadalafilia* (erektiohäiriöiden tai korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *amitriptyliiniä, desipramiinia, imipramiinia, nortriptyliiniä, paroksetiinia, sertraliinia, tratsodonia* (masennus- ja ahdistuneisuuslääkkeitä)
- *maravirokia* (HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- *metadonia* (opioidiriippuvuuden hoitoon)
- *karbamatsepiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *buspironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, injektioina annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhottavia lääkeaineita)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon).

Tämä ei ole täydellinen lista lääkkeistä. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle **kaikista** käyttämistäsi lääkkeistä.

### **Darunavir Krka d.d. ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää Darunavir Krka d.d. -valmistetta, ellei lääkäri ole nimenomaan kehottanut heitä tekemään niin. Äidit, joilla on HIV-infektio, eivät saa imettää, sillä lapsi voi saada HIV-tartunnan rintamaidon kautta eikä lääkkeen vaikutuksia imeväisikäisiin tunnetta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytön jälkeen.

### **3. Miten Darunavir Krka d.d. -valmistetta käytetään**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen tai ritonaviirin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi.

Kun hoito on aloitettu, annosta tai lääkemuotoa ei saa muuttaa tai hoitoa lopettaa ilman lääkärin ohjeita.

Darunavir Krka d.d. 600 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tämä vahvuus ei sovellu alle 600 mg:n annosten muodostamiseen. Tätä valmistetta ei voi käyttää kaikkiin lapsille käytettäviin annoksiin. Darunaviirista on saatavana muita tablettivahvuuksia ja lääkemuotoja.

#### **Annos aikuisille jotka eivät ole aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä (lääkärisi tarkistaa tämän kohdallasi)**

Tarvitset toisenlaisen Darunavir Krka d.d. -annoksen, johon ei voi käyttää näitä 600 mg:n tabletteja. Darunavir Krka d.d. -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

#### **Annos aikuisille jotka ovat aiemmin käyttäneet antiretroviruslääkkeitä (lääkärisi tarkistaa tämän kohdallasi)**

Annos on joko:

- 600 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (yksi 600 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa. TAI
- 800 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta (kaksi 400 milligramman Darunavir Krka d.d. -tablettia tai yksi 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa otettavan 800 milligramman annostuksen voi toteuttaa vain 400 milligramman ja 800 milligramman Darunavir Krka d.d. -tableteilla.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

#### **Ohjeet aikuisille**

- Ota Darunavir Krka d.d. -tablettien kanssa aina ritonaviiria. Darunavir Krka d.d. ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Ota aamuisin yksi 600 mg:n Darunavir Krka d.d. -tabletti ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota iltaisin yksi 600 mg:n Darunavir Krka d.d. -tabletti ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota Darunavir Krka d.d. -tabletit ruoan kanssa. Darunavir Krka d.d. ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletti jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.

#### **Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 15 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi ei ole aiemmin saanut hoitoa antiretroviruslääkkeillä (lapsen lääkäri selvittää tämän)**

Lääkäri määrittää oikean kerran vuorokaudessa otettavan annoksen lapsen painon perusteella (ks. seuraava taulukko). Tämä annos ei saa ylittää aikuisten suositusannosta, joka on 800 milligrammaa

Darunavir Krka d.d. -valmistetta otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo, kuinka paljon Darunavir Krka d.d. -tabletteja lapsen pitää ottaa.

<b>Paino</b>	<b>Yksi darunaviiriannos on</b>	<b>Yksi ritonaviiri<sup>a</sup>-annos on</b>
15–30 kg	600 milligrammaa	100 milligrammaa
30–40 kg	675 milligrammaa	100 milligrammaa
yli 40 kg	800 milligrammaa	100 milligrammaa

<sup>a</sup> ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

### **Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 15 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi on aiemmin saanut hoitoa antiretroviruslääkkeillä (lapsen lääkäri selvittää tämän)**

Lääkäri määrittää oikean annoksen lapsen painon perusteella (ks. seuraava taulukko). Lääkäri päättää, sopiiko lapselle kerran vuorokaudessa vai kaksi kertaa vuorokaudessa otettava hoito. Tämä annos ei saa ylittää aikuisten suositusannosta, joka on 600 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta otettuna yhdessä 100:n milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa tai 800 milligrammaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo kuinka monta Darunavir Krka d.d. -tablettia ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa. Pienempiä tablettivahvuuksia on saatavilla, jotta lääkäri voi muodostaa tarkoituksenmukaisen annoksen.

Lääkäri päättää, ovatko Darunavir Krka d.d. -tabletit sopiva hoitomuoto lapselle.

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettava hoito

<b>Paino</b>	<b>Yksi annos on</b>
15–30 kg	375 mg darunaviiria + 50 mg ritonaviiria kahdesti päivässä
30–40 kg	450 mg darunaviiria + 60 mg ritonaviiria kahdesti päivässä
yli 40 kg*	600 mg darunaviiria-valmistetta + 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä

\* Jos lapsi on vähintään 12-vuotias ja painaa vähintään 40 kg, lapsen lääkäri päättää, voiko hän ottaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta 800 milligrammaa kerran päivässä. Tähän annokseen ei voi käyttää näitä 600 milligramman tabletteja. Darunavir Krka d.d. -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

Kerran vuorokaudessa otettava hoito

<b>Paino</b>	<b>Yksi darunaviiriannos on</b>	<b>Yksi ritonaviiri<sup>a</sup>-annos on</b>
15–30 kg	600 milligrammaa	100 milligrammaa
30–40 kg	675 milligrammaa	100 milligrammaa
yli 40 kg	800 milligrammaa	100 milligrammaa

<sup>a</sup> ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

### **Ohjeet lapsille**

- Lapsen pitää ottaa Darunavir Krka d.d. aina yhdessä ritonaviirin kanssa. Darunavir Krka d.d. ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Lapsen on otettava määrätty annokset Darunavir Krka d.d. -valmistetta ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tai kerran vuorokaudessa. Jos lapselle on määrätty Darunavir Krka d.d. -valmistetta kahdesti vuorokaudessa, otetaan yksi annos aamulla ja yksi annos illalla. Lapsen lääkäri päättää lapselle sopivan hoito-ohjelman.
- Lapsen on otettava Darunavir Krka d.d. -tabletit yhdessä ruoan kanssa. Darunavir Krka d.d. ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Lapsen on nieltävä tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera

### **Jos otat enemmän Darunavir Krka d.d. -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

### **Jos unohdat ottaa Darunavir Krka d.d. -valmistetta**

Jos huomaat asian **6 tunnin kuluessa**, ota unohtamasi annos heti. Ota lääke aina ritonaviirin ja ruoan kanssa. Jos huomaat asian **yli 6 tunnin kuluttua**, jätä annos väliin ja ota seuraavat annokset

tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Krka d.d. -valmisteen käyttöä, vaikka vointisi olisikin parempi. Keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro lääkärille, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista.**

Maksaongelmia, jotka voivat toisinaan olla vaikeita, on raportoitu. Lääkärin pitää teettää verikokeita, ennen kuin voit aloittaa Darunavir Krka d.d. -valmisteen käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkärillesi, jos havaitset maksavaivojen oireita tai merkkejä, joihin kuuluvat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, vaaleat ulosteet, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus tai oikealla puolella kylkiluiden alla tuntuva kipu, särky tai kipu ja epämukavat tuntemukset.

Ihottuma (ilmaantuu useammin, jos samanaikaisesti käytetään raltegraviiria), kutina. Ihottuma on yleensä lievää tai kohtalaista. Ihottuma saattaa olla erään harvinaisen mutta vakavan tilan oire. On tärkeää ottaa yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa. Lääkärisi kertoo sinulle, miten oireita voidaan hoitaa ja tuleeko sinun lopettaa Darunavir Krka d.d. -hoito.

Muita vaikeita haittavaikutuksia olivat diabetes (yleinen) ja haimatulehdus (melko harvinainen).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- ripuli

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu tai vatsan pingottuneisuus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
- päänsärky, väsymys, huimaus, uneliaisuus, käsien tai jalkojen puutuminen, kihelmöinti tai kipu, voimien heikkeneminen, nukahtamisvaikeus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- rintakipu, muutokset EKG:ssa, nopea sydämensyke
- heikentynyt tai poikkeava ihon tuntoherkkyys, pistely, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, tasapainovaikeudet
- hengitysvaikeudet, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
- maha- tai suutulehdus, närästys, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, röyhtäily
- munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, virtsaamisvaikeudet, tiheä- tai runsasvirtsaisuus, joskus öisin
- nokkosihottuma, vaikea-asteinen ihon ja muiden kudosten (useimmiten huulten tai silmien) turvotus, ekseema, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, hilseilevä iho, kynsien värjäytyminen
- lihaskipu, lihaskramppi tai -heikkous, raajakipu, osteoporoosi



- kilpirauhasen toiminnan hidastuminen, joka voidaan havaita verikokeessa.
- korkea verenpaine, punoitus
- punoittavat tai kuivat silmät
- kuume, alaraajojen turvotus nesteen kertymisen vuoksi, huonovointisuus, ärtyneisyys, kipu
- infektio-oireet, herpes simplex
- erektiohäiriöt, rintarauhasen suureneminen
- unihäiriöt, uneliaisuus, masennus, ahdistuneisuus, poikkeavat unet, heikentynyt seksuaalinen halukkuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- reaktio, josta käytetään nimitystä DRESS [vaikea ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, väsymystä, kasvojen tai imusolmukkeiden turvotusta, eosinofiilien (eräiden valkosolujen) määrän lisääntymistä tai maksa-, munuais- tai keuhkovaikutuksia]
- sydänkohtaus, hidas sydämensyke, sydämentykytyks
- näköhäiriö
- vilunväristykset, poikkeava vointi
- sekavuustila tai ajan ja paikan tajun heikkeneminen, mielialan muutokset, levottomuus
- pyörtyminen, epileptinen kohtaus, makuuistin muutokset tai häviäminen
- suun haavaumat, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
- nuha
- ihovauriot, kuiva iho
- lihasten tai nivelien jäykkyys, tulehduksellinen tai ei-tulehduksellinen nivelkipu
- tiettyjen verisolu- tai veren kemiallisten arvojen muutokset, jotka näkyvät veri- tai virtsakokeissa. Lääkärisi selittää asian sinulle. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi veren valkosolujen määrän suureneminen.

Jotkin haittavaikutukset ovat tyypillisiä Darunavir Krka d.d. -valmisteen lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

- lihaskipu, lihasten arkuus tai heikkous. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihaskiput ovat olleet vakavia.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Darunavir Krka d.d. -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.  
Avatun pakkauksen kesto-aika: 1 kuukausi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Darunavir Krka d.d. sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 milligrammaa

- darunaviiria.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, hydroksipropyyliselluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa; vedetön kolloidinen piidioksidi) ja magnesiumstearaatti (E470b) tabletin ytimessä sekä poly(vinyylialkoholi), makrogoli, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172) sekä punainen rautaoksidi (E172) kalvopäällysteessä.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat oranssinruskeita, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä S2. Tabletin koko: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 30 kalvopäällysteistä tablettia (yksi 30 tabletin purkki), 60 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 30 tabletin purkkia), 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia) ja 180 kalvopäällysteistä tablettia (kuusi 30 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

### **Valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

KPKA България EOOD  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 210 6256177

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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