

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Mylan 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Darunavir Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Darunavir Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Darunavir Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Darunavir Mylan 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg darunaviiria.

Darunavir Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg darunaviiria.

Darunavir Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darunaviiria.

Darunavir Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Darunavir Mylan 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 9,7 x 4,6 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV1”.

Darunavir Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 12,75 x 6,3 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV2”.

Darunavir Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 16,5 x 8,2 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV3”.

Darunavir Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 21,2 x 10,6 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV5”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 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 pediatriksille 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 resistenssimäärittelyn 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

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

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

Suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen kanssa otetaan 100 mg:n ritonaviiriannos kahdesti vuorokaudessa, ja yhdistelmä otetaan ruoan kanssa. Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg -tabletteja voidaan käyttää kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n annoksen muodostamiseen.

75 mg:n ja 150 mg:n tabletteja voidaan käyttää suositusannoksen muodostamiseen, jos potilas saattaa olla yliherkkä tietyille väriaineille tai hänellä on vaikeuksia niellä 300 mg:n tai 600 mg:n tabletteja. Ennen kuin määrätään darunaviiritabletteja, on arvioitava pienten lasten kyky niellä tabletit ehjinä. Darunaviirin saatavuus sopivammassa muodossa niille lapsille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja, pitäisi tarkistaa.

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

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

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

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

#### *Pediatriiset (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> ritonaviioriaaliliuos: 80 mg/ml

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

Yleensä suositellaan darunaviiria kahdesti päivässä ritonaviiiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saanut potilas voi ottaa darunaviirin yhdistelmänä ritonaviiirin 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 ≥ 100 solua x 10<sup>6</sup>/l.

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

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

| <b>Darunaviiritablettien ja ritonaviiirin<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>         |
| ≥ 15 kg – < 30 kg   | 600 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiiria kerran vuorokaudessa | 375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiiria kahdesti vuorokaudessa  |
| ≥ 30 kg – < 40 kg   | 675 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiiria kerran vuorokaudessa | 450 mg darunaviiria ja 60 mg ritonaviiiria kahdesti vuorokaudessa  |
| ≥ 40 kg   | 800 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiiria kerran vuorokaudessa | 600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiiria kahdesti vuorokaudessa |

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

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

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

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

Jos darunaviiri- ja/tai ritonaviiiriannos myöhästyy alle 6 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty darunaviiri- ja ritonaviiiriannos 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 ritonaviiirin yhteydessä) ja suositeltuun annosväliin (noin 12 tuntia).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviiri metaboloituu maksan kautta. Annoksen muuttamista ei suositella, mutta darunaviiria tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Vaikea maksan vajaatoiminta voi lisätä darunaviiri-altistusta ja heikentää lääkkeen

turvallisuusprofiilia. Siksi darunaviiria ei saa antaa lainkaan potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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 pediatrisille 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-vuotiaalle 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 darunaviiraltistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan samaa annostusta saaville aikuisille määritetyllä hoitoalueella. Koska 800 mg darunaviiria kerran päivässä on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ , sama kerran päivässä annetun 800 mg:n 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 Darunavir Mylan ja 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).

Rifampisiin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksinen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Darunaviirin ja pieniannoksinen 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 varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

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

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

#### Pediatriiset potilaat

Darunaviirin käyttöä alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille pediatriisille 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 nekrolyysyä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, darunaviiri-hoito on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

Ihottumaa ilmaantui yleisemmin aiempaa hoitoa saaneille darunaviirin ja 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. Darunavir Mylania 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 tyyppin A tai B hemofiliapotilailla on raportoitu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja iohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyuhtymistekijä VIII:aa. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin estäjähoitoa voitiin jatkaa tai keskeytetty hoito voitiin aloittaa uudelleen. Syy-yhteydestä on viitteitä, vaikka vaikutusmekanismia ei olekaan selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa verenvuotojen lisääntymisen mahdollisuudesta.

### Paino ja metaboliset parametrit

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

### Osteonekroosi

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

### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoidoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latentteja opportunistipatogeeniä 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 pieniannoksen 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).

Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

## 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 darunaviirialtistuksen 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 pienenemiseen, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

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

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

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

Darunaviiri ja ritonaviiri metaboloituvat CYP3A:n vaikutuksesta. CYP3A:n toimintaa indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma, lopinaviiri) voidaan olettaa suurentavan darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa pienenevät. Darunaviirin ja ritonaviirin käyttö samanaikaisesti muiden CYP3A:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (esim. indinaviiri, atsoliryhmään kuuluvat sieniläkkeet, 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>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>                |  |   |
|---|--|---|
| <b>Lääkevalmisteet<br/>(terapeuttisen ryhmän<br/>mukaan luokiteltuna)</b>                   | <b>Yhteisvaikutus<br/>Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>  | <b>Suosituksset samanaikaiseen<br/>käyttöön liittyen</b>  |
| <b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>   |  |   |
| <i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>   |  |   |
| Dolutegraviiri  | dolutegraviiri AUC ↓ 22 %<br>dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 %<br>dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br>darunaviiri ↔*<br>* 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> |  |   |
| Didanosiiini<br>400 mg kerran<br>vuorokaudessa  | didanosiiini AUC ↓ 9 %<br>didanosiiini C <sub>min</sub> ND<br>didanosiiini C <sub>max</sub> ↓ 16 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja didanosiiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiiini annetaan tyhjään mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän antamista tai 2 tuntia sen jälkeen. |
| Tenofoviiridisoproksiili<br>245 mg kerran<br>vuorokaudessa <sup>‡</sup>                     | tenofoviiri AUC ↑ 22 %<br>tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 %<br>tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br>#darunaviiri AUC ↑ 21 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16 %<br>(tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa) | Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.                    |
| Emtrisitabiini/<br>tenofoviirialafenamidi   | Tenofoviirialafenamidi ↔<br>Tenofoviiri ↑  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Abakaviiri<br>Emtrisitabiini<br>Lamivudiini<br>Stavudiini<br>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 pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.   |
| <b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b> |   |  |
| Efavirensi<br>600 mg kerran<br>vuorokaudessa   | efavirensi AUC ↑ 21 %<br>efavirensi C <sub>min</sub> ↑ 17 %<br>efavirensi C <sub>max</sub> ↑ 15 %<br>#darunaviiri AUC ↓ 13 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15 %<br>(efavirensi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)<br>(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.<br><br>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<br>100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | etraviriini AUC ↓ 37 %<br>etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32 %<br>darunaviiri AUC ↑ 15 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.  |
| Nevirapiini<br>200 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | nevirapiini AUC ↑ 27 %<br>nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47 %<br>nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18 %<br>#darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa.<br>(nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)   | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.   |
| Rilpiviriini<br>150 mg kerran<br>vuorokaudessa   | rilpiviriini AUC ↑ 130 %<br>rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 %<br>rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä rilpiviriinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.  |

| <b>HIV-proteasain estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>†</sup></b> |  |   |
|---|--|---|
| <p>Atatsanaviiri<br/>300 mg kerran<br/>vuorokaudessa</p>                                  | <p>atatsanaviiri AUC ↔<br/>atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↑ 52 %<br/>atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓ 11 %<br/>#darunaviiri AUC ↔<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↔<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.<br/>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p> | <p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p>   |
| <p>Indinaviiri<br/>800 mg kahdesti<br/>vuorokaudessa</p>                                  | <p>indinaviiri AUC ↑ 23 %<br/>indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125 %<br/>indinaviiri C<sub>max</sub> ↔<br/>#darunaviiri AUC ↑ 24 %<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).<br/>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>   | <p>Jos 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> |
| <p>Sakinaviiri<br/>1000 mg kahdesti<br/>vuorokaudessa</p>                                 | <p>#darunaviiri AUC ↓ 26 %<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17 %<br/>sakinaviiri AUC ↓ 6 %<br/>sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18 %<br/>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).<br/>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>  |

| <b>HIV-proteasain estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b>        |   |  |
|---|---|--|
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>400/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                         | lopinaviiri AUC ↑ 9 %<br>lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 23 %<br>lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 2 %<br>darunaviiri AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup><br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup><br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>                 | 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).   |
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>533/133,3 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                       | lopinaviiri AUC ↔<br>lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 13 %<br>lopinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br>darunaviiri AUC ↓ 41 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 55 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 %<br><sup>‡</sup> perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin |  |
| <b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>   |   |  |
| Maraviroki<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | maraviroki AUC ↑ 305 %<br>maraviroki C <sub>min</sub> ND<br>maraviroki C <sub>max</sub> ↑ 129 %<br>darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa   | Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  |
| <b>α1-ADRENOSEPTORIANTAGONISTI</b>  |   |  |
| Alfutsosiini  | Darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa.<br>(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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.  | Samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.  |
| <b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>  |   |  |
| Disopyramidi<br>Flekainidi<br>Lidokaiini<br>(systeminen)<br>Meksiletiini<br>Propafenoni | Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)  | Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  |
| Amiodaroni<br>Bepридиili<br>Dronedaroni<br>Kinidiini<br>Ranolatsiini                    |   | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, kinidiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Digoksiini<br>0,4 mg kerta-annos  | digoksiini AUC ↑ 61 %<br>digoksiini C <sub>min</sub> ND<br>digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29 %<br>(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<br>500 mg kahdesti<br>vuorokaudessa        | klaritromysiini AUC ↑ 57 %<br>klaritromysiini C <sub>min</sub> ↑ 174 %<br>klaritromysiini C <sub>max</sub> ↑ 26 %<br>#darunaviiri AUC ↓ 13 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 1 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 17 %<br>14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.<br>(klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta) | Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.<br><br>Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.  |
| <b>ANTIKOAGULANTIT</b>                                     |   |   |
| Apiksabaani<br>Dabigatraanieteksilaaatti<br>Rivaroksabaani | Ei tutkittu. Darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia.<br>(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<br>Fenytoiini                               | Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP450-entsyymien toiminnan induktio)  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.  |
| Karbamatsepiini<br>200 mg kahdesti<br>vuorokaudessa        | karbamatsepiini AUC ↑ 45 %<br>karbamatsepiini C <sub>min</sub> ↑ 54 %<br>karbamatsepiini C <sub>max</sub> ↑ 43 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>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 darunavirin 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<br>20 mg kerran<br>vuorokaudessa              | paroksetiini AUC ↓ 39 %<br>paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 %<br>paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 %<br>#darunaviiri AUC ↔<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>Sertraliini<br/>50 mg kerran<br/>vuorokaudessa</p> <p>Amitriptyliini<br/>Desipramiini<br/>Imipramiini<br/>Nortriptyliini<br/>Tratsodoni</p> | <p>sertraliini AUC ↓ 49 %<br/>sertraliini C<sub>min</sub> ↓ 49 %<br/>sertraliini C<sub>max</sub> ↓ 44 %<br/>#darunaviiri AUC ↔<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 6 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)</p>   | <p>perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata. Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.</p>          |
| <b>SIENILÄÄKKEET</b>   |   |   |
| <p>Vorikonatsoli</p>   | <p>Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450:n induktio)</p>  | <p>Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.</p>  |
| <p>Flukonatsoli<br/>Isavukonatsoli<br/>Itrakonatsoli<br/>Posakonatsoli</p> <p>Klotrimatsoli</p>  | <p>Ei tutkittu. Darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)</p> <p>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).</p> | <p>Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteytteen samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.</p>   |
| <b>KIHTILÄÄKKEET</b>   |   |   |
| <p>Kolkisiini</p>  | <p>Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)</p>  | <p>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).</p> |
| <b>MALARIALÄÄKKEET</b>   |   |   |
| <p>Artemeetteri/<br/>lumefantriini<br/>80/480 mg, 6 annosta,<br/>jotka annetaan 0., 8.,<br/>24., 36., 48. ja 60. tunti</p>                     | <p>artemeetteri AUC ↓ 16 %<br/>artemeetteri C<sub>min</sub> ↔<br/>artemeetteri C<sub>max</sub> ↓ 18 %<br/>dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 %<br/>dihydroartemisiniini C<sub>min</sub> ↔<br/>dihydroartemisiniini C<sub>max</sub> ↓ 18 %<br/>lumefantriini AUC ↑ 175 %<br/>lumefantriini C<sub>min</sub> ↑ 126 %<br/>lumefantriini C<sub>max</sub> ↑ 65 %<br/>darunaviiri AUC ↔<br/>darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 13 %<br/>darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p>  | <p>Darunaviirin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.</p>  |

| MYKOBAKTEERILÄÄKKEET                            |   |  |
|---|---|--|
| Rifampisiini<br>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-entsyymien 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.<br><br>Rifampisiinin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| Rifabutiini<br>150 mg joka toinen<br>vuorokausi | <p>rifabutiini AUC** ↑ 55 %<br/> rifabutiini C<sub>min</sub>** ↑ ND<br/> rifabutiini C<sub>max</sub>** ↔<br/> darunaviiri AUC ↑ 53 %<br/> darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 68 %<br/> darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 39 %<br/> **rifabutiinin aktiivisten osuuksien 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 osuuksien yhteismäärän (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C<sub>max</sub> säilyi vastaavana.<br/> 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.<br/> HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.<br/> 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> |

| <b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>  |   |   |
|---|---|---|
| <p>Dasatinibi<br/>Nilotinibi<br/>Vinblastiini<br/>Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi</p>                | <p>Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>                                      | <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa pitää olla varovainen.</p> <p>Everolimuusin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella.</p> |
| <b>ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b>   |   |   |
| <p>Tikagrelori</p>  | <p>Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö pieniannoksisella ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tikagreloriantistusta.</p> | <p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).</p>  |
| <b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>   |   |   |
| <p>Ketiapiini</p>   | <p>Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>                                    | <p>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).</p>  |
| <p>Perfenatsiini<br/>Risperidoni<br/>Tioridatsiini</p> <p>Lurasidoni<br/>Pimotsidi<br/>Sertindoli</p> | <p>Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)</p>  | <p>Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.</p> <p>Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin sekä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>  |
| <b>BEETASALPAAJAT</b>   |   |   |
| <p>Karvediloli<br/>Metoprololi<br/>Timololi</p>   | <p>Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)</p>                                      | <p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.</p>   |

| <b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>   |  |  |
|---|--|--|
| Amlodipiini<br>Diltiatseemi<br>Felodipiini<br>Nikardipiini<br>Nifedipiini<br>Verapamiili  | Ei tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa.<br>(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>   |  |  |
| Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni) | Flutikasoni: kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurensivat merkittävästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienensivät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.<br>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. |  |
| Deksametasoni (systeemisesti käytetty)  | Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia.<br>(CYP3A:n induktio)  | Systeemisesti annettavan deksametonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.                  |
| <b>ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT</b>  |  |  |
| Bosentaani  | Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia.<br><br>Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta plasmassa.<br>(CYP3A:n induktio)  | Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.  |

| <b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b> |  |   |
|--|--|---|
| <b>NS3-4A-proteasin estäjät</b>                      |  |   |
| Elbasviiri/gratsopreviiri                            | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä voi lisätä gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)   | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän sekä elbasviirin/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Bosepreviiri<br>800 mg kolme kertaa<br>vuorokaudessa | bosepreviiri AUC ↓ 32 %<br>bosepreviiri C <sub>min</sub> ↓ 35 %<br>bosepreviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 %<br>darunaviiri AUC ↓ 44 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 59 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 36 %  | Bosepreviirin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.  |
| Simepreviiri   | simepreviiri AUC ↑ 159 %<br>simepreviiri C <sub>min</sub> ↑ 358 %<br>simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunaviiri AUC ↑ 18 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 31 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔<br><br>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 darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.  |
| <b>ROHDOSVALMISTEET</b>                              |  |   |
| Mäkikuisma<br>( <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 mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen. |
| <b>HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>                  |  |   |
| Lovastatiini<br>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<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa                  | atorvastatiini AUC ↑ 3–4-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2-kertainen<br>#yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin<br>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<br>40 mg kerta-annos                               | pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup><br>pravastatiini C <sub>min</sub> ND<br>pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63 %<br><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<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa                  | rosuvastatiini AUC ↑ 48 % <sup>  </sup><br>rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup><br><sup>  </sup> perustuu julkaistuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa                 | Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen 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>H2-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>                                   |   |   |
| Ranitidiini<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                  | #darunaviiri AUC ↔<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.   |
| <b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>                            |   |   |
| Siklosporiini<br>Sirolimuusi<br>Takrolimuusi<br><br>Everolimuusi | Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen) | Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.<br><br>Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.  |

| <b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>   |   |   |
|---|---|---|
| Salmeteroli   | Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.   | Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin 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<br>Yksilöllinen annos<br>55–150 mg kerran<br>vuorokaudessa           | R(-) metadoni AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %  | Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun darunaviiriin ja ritonaviiriin 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<br>8/2 mg–16/4 mg kerran<br>vuorokaudessa             | buprenorfiini AUC ↓ 11 %<br>buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 %<br>norbuprenorfiini AUC ↑ 46 %<br>norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 %<br>norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 %<br>naloksoni AUC ↔<br>naloksoni C <sub>min</sub> ND<br>naloksoni C <sub>max</sub> ↔   | Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seuranta suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.                       |
| Fentanyyli<br>Oksikodoni<br>Tramadoli   | Tehostetun darunaviiriin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa.<br>(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<br>Etinyyliestradioli<br>(3 mg/0,02 mg kerran<br>vuorokaudessa)  | Ei tutkittu darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän kanssa.  | Jos darunaviiria käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  |
| Etinyyliestradioli<br>Noretisteroni<br>35 mikrog/1 mg kerran<br>vuorokaudessa | etinyyliestradioli AUC ↓ 44 % <sup>β</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup><br>noretisteroni AUC ↓ 14 % <sup>β</sup><br>noretisteroni C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup><br>noretisteroni C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> yhdistelmänä darunaviiriin ja ritonaviiriin kanssa | Muiden ehkäisy menetelmien tai lisäehkäisy käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän kanssa.<br><br>Jos potilas käyttää estrogeenia hormonikorvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.                                      |

| <b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>  |  |  |
|--|--|--|
| Erektiohäiriöiden hoitoon<br>Avanafiili<br>Sildenafilifiili<br>Tadalafiili<br>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 tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa. |
| Pulmonaalihypertension hoitoon<br>Sildenafilifiili<br>Tadalafiili                          | Ei tutkittu. Sildenafiliilin tai tadalafiilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafiliili- tai tadalafiilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)   | Sildenafiliilin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Sildenafiliiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara saattaa olla suurentunut. Tämän vuoksi darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja sildenafiliilin samanaikainen käyttö on siksi vasta-aiheista, kun sildenafiliilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3). Tadalafiilin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei suositella. |
| <b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>   |  |  |
| Omepratsoli<br>20 mg kerran<br>vuorokaudessa   | <sup>#</sup> darunaviiri AUC ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.   |

| SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET  |   |  |
|---|---|--|
| Buspironi<br>Kloratsepaatti<br>Diatsepaami<br>Estatsolaami<br>Fluratsepaami<br>Midatsolaami<br>(parenteraalinen)<br>Tsolpideemi | Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.<br><br>Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen 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.<br><br>Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärinhoito ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi. Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.<br><br>Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Midatsolaami (suun kautta)<br>Triatsolaami  |   |  |

# 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 hoitosuositusten mukaan kaksoishoitoa 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 darunaviiria saavia äitejä on kehotettava 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 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 yhdistelmähoido oli kestänyt keskimäärin 162,5 viikkoa.

### Haittavaikutustaulukko

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

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

| MedDRA-elinjärjestelmä<br>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>Psykkiset häiriöt</i>                        |  |
| Yleinen   | unettomuus   |
| Melko harvinainen                               | masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuusnäihinäiriöt, 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 verekkyyys (hyperemia), kuivat silmät   |
| Harvinainen                                     | näköhäiriö   |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i>                   |  |
| Melko harvinainen                               | kiertohuimaus  |
| <i>Sydän</i>                                    |  |
| Melko harvinainen                               | sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia   |
| Harvinainen                                     | akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys  |
| <i>Verisuonisto</i>                             |  |
| Melko harvinainen                               | hypertensio, punoitus  |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> |  |
| Melko harvinainen                               | hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys   |
| Harvinainen                                     | nuha   |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                     |  |
| Hyvin yleinen                                   | ripuli   |
| Yleinen   | oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonnut veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat  |

|  |  |
|--|--|
| Melko harvinainen                                    | haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö                             |
| Harvinainen  | suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli   |
| <i>Maksa ja sappi</i>                                |  |
| Yleinen  | ALAT-arvon nousu   |
| Melko harvinainen                                    | hepatiitti, sytolyyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu             |
| <i>Iho ja ihonalainen kudus</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 kreatiiniinifosfokinaasiarvon nousu   |
| Harvinainen  | luurankolihasten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys  |
| <i>Munuaiset ja virtsatie</i>                        |  |
| Melko harvinainen                                    | akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsaus |
| Harvinainen  | heikentynyt kreatiniinipuhdistuma  |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>                     |  |
| Melko harvinainen                                    | erektiohäiriö, gynekomastia  |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |  |
| Yleinen  | voimattomuus, väsymys  |
| Melko harvinainen                                    | kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu  |
| Harvinainen  | vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen   |

### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

#### *Ihottuma*

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

Vaikean ihoreaktion yhteydessä, ks. varoitukset kohdassa 4.4.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin 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 rabdomyolyysia 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).

#### Pediatriset potilaat

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

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatrisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

### Muut erityisryhmät

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 darunaviiri-oraaliliuosta ja jopa 1600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Darunaviiriyliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. 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 infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsiä, infektiivisten virionien muodostumisen.

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen 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

Darunaviiri-resistentin viruksen valikoituminen villistä HIV-1-kannasta *in vitro* kestää kauan (yli 3 vuotta). Valikoituneet virukset eivät pystyneet kasvamaan, kun darunaviiripitoisuus oli yli 400 nM. Näissä oloissa valikoituneissa viruksissa, joiden herkkyys darunaviirille oli alentunut (vaihteluväli: 23–50-kertainen), todettiin 2–4 proteaasigeenin aminohapposubstituutiota. 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 darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmään oli heikompia, kun potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään kolme darunaviiri-resistenssiin liittyvistä mutaatioista (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V ja L89V) tai kun näitä mutaatioita kehittyi hoidon aikana.

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviiriin EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi 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-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja herkkyden häviäminen proteaasin estäjähoitoon potilailla, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen *ARTEMIS*-, *ODIN*- ja *TITAN*-tutkimusten päätapahtuman yhteydessä.

|   | ARTEMIS<br>viikko 192   | ODIN<br>viikko 48   |   | TITAN<br>viikko 48  |
|---|---|---|---|---|
|   | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>n=343 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>n=294 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>n=296 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>n=298 |
| Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)  | 55 (16,0 %)   | 65 (22,1 %)   | 54 (18,2 %)   | 31 (10,4 %)   |
| Rebound-potilaita   | 39 (11,4 %)   | 11 (3,7 %)  | 11 (3,7 %)  | 16 (5,4 %)  |
| Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota  | 16 (4,7 %)  | 54 (18,4 %)   | 43 (14,5 %)   | 15 (5,0 %)  |
| Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyyppi ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N |   |   |   |   |
| Ensisijaiset proteaasin 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 parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyyppi, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|
| Proteaasin estäjä  |      |      |      |      |
| darunaviiri  | 0/39 | 1/58 | 0/41 | 3/26 |
| amprenaviiri   | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/22 |
| atatsanaviiri  | 0/39 | 2/56 | 0/40 | 0/22 |
| indinaviiri  | 0/39 | 2/57 | 0/40 | 1/24 |
| lopinaviiri  | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/23 |
| 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 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.

### Kliinisten tutkimusten tulokset

#### Aikuispotilaat

Tulokset kliinisestä tutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenveto.

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

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

*TITAN* on satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, vaiheen III tutkimus, jossa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla, lopinaviirilla aiemmin hoitamattomilla HIV-1-infektioineilla 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<br>600/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa +<br>OBR<br>N=298 | Lopinaviiri ja ritonaviiri<br>400/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa +<br>OBR<br>N=297 | Hoitojen ero<br>(luottamusväli 95 %) |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>  | 70,8 % (211)   | 60,3 % (179)   | 10,5 %<br>(2,9; 18,1) <sup>b</sup>   |
| CD4+ solumäärän muutoksen mediaani lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup> | 88   | 81   |                                      |

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

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

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

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

| ODIN   |  |  |                                      |
|--|--|--|--------------------------------------|
| Tulokset   | Darunaviiri/ritonaviiri<br>800/100 mg kerran<br>vuorokaudessa + OBR<br>n=294 | Darunaviiri/ritonaviiri<br>600/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa + OBR<br>n=296 | Hoitojen ero<br>(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>c</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 darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on  $\geq 100\,000$  kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyyppi on muu kuin B, on vähän tietoja.

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

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

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

*Niiden potilaiden osuus (%), joilla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidolla (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saavutettiin hoitovaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml viikolla 24)*

lähtötilanteen genotyypin<sup>a</sup> ja lähtötilanteen darunaviirin kerrannaisuutoksen sekä enfuvirtidin käytön perusteella: POWER- ja DUET-tutkimuksissa hoidettuja potilaita koskeva analyysi (as treated analysis).

| Vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml viikolla 24) %, n/N                                  | Mutaatioiden lukumäärä lähtötilanteessa <sup>a</sup> |                 |                |                | Lähtötilanteen darunaviirin kerrannaisuutos <sup>b</sup> |                 |                |              |
|---|--|-----------------|----------------|----------------|--|-----------------|----------------|--------------|
|   | Kaikki vaihteluvälit                                 | 0-2             | 3              | ≥ 4            | Kaikki vaihteluvälit                                     | ≤ 10            | 10-40          | > 40         |
| Kaikki potilaat   | 45 %<br>455/1 014                                    | 54 %<br>359/660 | 39 %<br>67/172 | 12 %<br>20/171 | 45 %<br>455/1 014  | 55 %<br>364/659 | 29 %<br>59/203 | 8 %<br>9/118 |
| Potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia/saivat enfuvirtidia uudelleen <sup>c</sup> | 39 %<br>290/741                                      | 50 %<br>238/477 | 29 %<br>35/120 | 7 %<br>10/135  | 39 %<br>290/741  | 51 %<br>244/477 | 17 %<br>25/147 | 5 %<br>5/94  |
| Potilaat, jotka saivat enfuvirtidia uutena lääkkeenä <sup>d</sup>                     | 60 %<br>165/273                                      | 66 %<br>121/183 | 62 %<br>32/52  | 28 %<br>10/36  | 60 %<br>165/273  | 66 %<br>120/182 | 61 %<br>34/56  | 17 %<br>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 pediatrisista potilaista, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedot.

#### 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-vuotiaista ja vähintään 20 kg:n painoista lapsipotilasta. Potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdasta 4.2 annossuosituksen 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 siedettävyyssongelman (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<br>N=80 |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>                              | 47,5 % (38)                     |
| CD4+ solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta <sup>b</sup> | 147                             |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

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

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Sukupuoli*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

<sup>14</sup>C-darunaviirilla ja ritonaviirilla tehdyn massasetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta 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><br>(keskiarvo ± keskihajonta)  | <b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 11)<sup>a</sup></b> | <b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 11)</b> | <b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 11)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml   | 4 601 ± 1 125  | 5 111 ± 1 517                              | 6 499 ± 2 411                                      |
| $AUC_{12h}$ , ng•h/ml   | 38 950 ± 10 010  | 43 700 ± 16 400                            | 55 300 ± 27 020                                    |
| $C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>  | 1 980 ± 839,9  | 2 498 ± 1 193                              | 2 711 ± 2 268                                      |

<sup>a</sup>  $AUC_{12h}$ -arvon n = 10

<sup>b</sup> lukuun ottamatta  $C_{min}$ -arvoa alle määrittämysrajan (LLOQ), viitestatuksen n = 10

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

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

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

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla darunaviirihoidolla todettiin vain vähän vaikutuksia. Jyrsijöillä kohde-elimiksi osoittautuivat hematopoeettinen

järjestelmä, veren hyytymisjärjestelmä, maksa ja kilpirauhanen. Tutkimuksissa todettiin vaihtelevaa mutta vähäistä punasoluparametrien laskua ja aktivoidun 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 kilpirauhaseen kohdistuvia vaikutuksia ja haiman saarekesolujen fibroosin ilmaantuvuutta (vain uroksilla) pelkkään darunaviirihoitoon verrattuna. Koiralla ei todettu merkittäviä toksisuuslöydöksiä eikä kohde-elimiä, kun darunaviirialtistus vastasi suurimmillaan suositusannoksella saavutettavaa kliinistä altistusta.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästyivät 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 keskenkasvuksille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuksilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Krospovidoni  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Titaanidioksidi  
Makrogoli  
Talkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Säilymisaika HDPE-purkin avaamisen jälkeen: 100 päivää.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

#### Darunavir Mylan 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 480 tablettia ja 480 x 1 tablettia.  
Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 480 tablettia ja 480 x 1 tablettia.  
HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 480 tablettia.

#### Darunavir Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 240 tablettia ja 240 x 1 tablettia.  
Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 240 tablettia ja 240 x 1 tablettia.  
HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 60 ja 240 tablettia.

#### Darunavir Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60 ja 120 tablettia ja 120 x 1 tablettia.  
Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60 ja 120 tablettia ja 120 x 1 tablettia.  
HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 30 ja 120 tablettia.

#### Darunavir Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 ja 60 tablettia ja 60 x 1 tablettia.  
Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 ja 60 tablettia ja 60 x 1 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 30, 60 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

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

### Darunavir Mylan 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/001  
EU/1/16/1140/002  
EU/1/16/1140/003  
EU/1/16/1140/004  
EU/1/16/1140/005

### Darunavir Mylan 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/006  
EU/1/16/1140/007  
EU/1/16/1140/008  
EU/1/16/1140/009  
EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

### Darunavir Mylan 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/012  
EU/1/16/1140/013  
EU/1/16/1140/014  
EU/1/16/1140/015  
EU/1/16/1140/016  
EU/1/16/1140/017  
EU/1/16/1140/018  
EU/1/16/1140/019  
EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

### Darunavir Mylan 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/030  
EU/1/16/1140/031  
EU/1/16/1140/032  
EU/1/16/1140/033  
EU/1/16/1140/034  
EU/1/16/1140/035  
EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. tammikuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen.  
Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 19,2 x 9,6 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV4”.

Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 21,2 x 10,6 mm:n kokoinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”M” ja toisella puolella ”DV8”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

- jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (ks. kohta 4.2)
- jotka ovat saaneet aiemmin antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja) ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$ . Kun tällaiselle antiretroviruslääkitystä saaneelle potilaalle harkitaan darunaviirihoitoa aloittamista, genotyypitestauksen on ohjattava darunaviiriin 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 valmisteenä 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 darunaviirihoidon aloittamista. Kobisistaatti ei ole tarkoitettu hoito-ohjelmiin, joissa lääkitystä otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä pediatrien potilaiden hoitoon.

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

Suositusannos on 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritabletteja 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. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Ks. 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n tai 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenveto.

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

#### *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:n annosta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritabletteja 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 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n ja 600 mg:n darunaviiritablettien 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 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 sukkinuottisoluamuoto) ja adefoviiridisoproksiili.

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 darunaviirialtistus on määritetty, ja sen on havaittu olevan samaa annostusta saaville aikuisille määritetyllä hoitoalueella. Koska darunaviiri 800 mg ja ritonaviiri 100 mg yhdistelmänä kerran päivässä on hyväksytty käytettäväksi myös aiemmin hoidetuille aikuisille, joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-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 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneiden lasten annossuosituksia 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n ja 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedosta.

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri:

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

Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri, mutta ei ritonaviirilla tehostettu darunaviiri:

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

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

- alfutsosiini
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini
- astemitsoli, terfenadiini
- kolkisiini, jos sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.5)
- torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)

- elbasviiri/gratsopreviiri
- sisapridi
- lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini (ks. kohta 4.5)
- triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin yhteydessä noudatettava varovaisuutta, ks. kohta 4.5)
- sildenafiili 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 varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

400 mg:n ja 800 mg:n 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 valmisteyhteenveetoon.

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

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

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneiden potilaiden hoitoon, jos potilaalla on yksi tai useampi darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA-määrä on  $\geq 100\ 000$  kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on  $< 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2). Tässä potilasjoukossa ei ole tutkittu muita yhdistelmähoitoja optimoidun peruslääkityksen (OBR) kanssa vähintään kahdesta 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, hoito darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

Ihottumaa ilmaantui yleisemmin aiempaa hoitoa saaneille darunaviirin ja 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, sytolyyttinen 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*

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

#### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

#### Osteonekroosi

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

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

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

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

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

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

Darunavir Mylan 400 mg ja 800 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

## **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-entsyymin välityksellä. CYP3A:n aktiivisuutta indusoivien lääkevalmisteiden voidaan olettaa lisäävän darunaviirin ja ritonaviirin puhdistumaa, jolloin näiden yhdisteiden pitoisuudet plasmassa pienenevät. Tällä tavoin pienentynyt plasman darunaviiripitoisuus johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja mahdollisesti resistenssin kehittymiseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vasta-aiheisia CYP3A:n indusoijia 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-entsyymin välityksellä, joten CYP3A:n indusorien samanaikainen käyttö saattaa johtaa terapeutista altistusta pienempään darunaviirialtistukseen plasmassa. Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A-induktiolle kuin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri: darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. mäkikuisman, rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikaista käyttöä heikkojen tai kohtalaisten CYP3A:n indusorien (esim. efavirentsin, etraviriinin, nevirapiinin, bosepreviirin, flutikasonin ja bosentaanin) kanssa ei suositella (ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

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

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

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

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

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

Ritonaviirilla tehostetun darunaviirin osalta annetut CYP3A4:n, CYP2D6:n, P-glykoproteiinin, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja koskevat suositukset ovat riittäviä myös kobisistaatilla tehostetun darunaviirin osalta (ks. vasta-aiheet ja edellisessä kohdassa esitetyt suositukset). 150 mg:n

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 farmakokineettiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, käytetäänkö darunaviirin farmakokineetiikan tehostajana ritonaviiriä 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 (↑).

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

| <b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b> |  |  |
|--|--|--|
| <b>Lääkevalmisteet<br/>(terapeuttisen ryhmän<br/>mukaan luokiteltuna)</b>    | <b>Yhteisvaikutus<br/>Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>  | <b>Suosituksien samanaikaiseen<br/>käyttöön liittyen</b>   |
| <b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>  |  |  |
| <i>HIV-integraasiensyymien estäjät</i>                                       |  |  |
| Dolutegraviiri   | dolutegraviiri AUC ↓ 22 %<br>dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 %<br>dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br>darunaviiri ↔*<br>* 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>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</b> |  |   |
|---|--|---|
| Didanosiini<br>400 mg kerran<br>vuorokaudessa   | didanosiini AUC ↓ 9 %<br>didanosiini C <sub>min</sub> ND<br>didanosiini C <sub>max</sub> ↓ 16 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Tehostetun darunaviirin ja didanosiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.<br>Didanosiini annetaan tyhjiin mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan tehostetun darunaviirin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.  |
| Tenofoviiridisoproksiili<br>245 mg kerran<br>vuorokaudessa <sup>‡</sup>                     | tenofoviiri AUC ↑ 22 %<br>tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 %<br>tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br>#darunaviiri AUC ↑ 21 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16 %<br>(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.<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö tenofoviiridisoproksiiliannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella. |
| Emtrisitabiini/<br>tenofoviirialafenamidi   | Tenofoviirialafenamidi ↔<br>Tenofoviiri ↑  | Tehostetun darunaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.  |
| Abakaviiri<br>Emtrisitabiini<br>Lamivudiini<br>Stavudiini<br>Tsidovudiini                   | Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia tehostetun darunaviirin kanssa. | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä vähentää kreatiniinipuhdistumaa. Ks. kohdasta 4.4, säädetäänkö emtrisitabiini- tai lamivudiiniannosta kreatiniinipuhdistuman perusteella   |

| <b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b> |   |  |
|--|---|--|
| Efavirentsi<br>600 mg kerran<br>vuorokaudessa  | efavirentsi AUC ↑ 21 %<br>efavirentsi C <sub>min</sub> ↑ 17 %<br>efavirentsi C <sub>max</sub> ↑ 15 %<br>#darunaviiri AUC ↓ 13 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15 %<br>(efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)<br>(darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta) | Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsi-altistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.<br><br>Efavirentsin 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 efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).<br><br>Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). |
| Etraviriini<br>100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | etraviriini AUC ↓ 37 %<br>etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32 %<br>darunaviiri AUC ↑ 15 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  | Darunaviinin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.<br><br>Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).   |
| Nevirapiini<br>200 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | nevirapiini AUC ↑ 27 %<br>nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47 %<br>nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18 %<br>#darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa.<br>(nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)   | Darunaviinin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.<br><br>Samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).  |
| Rilpiviriini<br>150 mg kerran<br>vuorokaudessa   | rilpiviriini AUC ↑ 130 %<br>rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 %<br>rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.  |

| <b>HIV-proteasasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>†</sup></b> |  |  |
|--|--|--|
| <p>Atatsanaviiri<br/>300 mg kerran<br/>vuorokaudessa</p>                                   | <p>atatsanaviiri AUC ↔<br/>atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↑ 52 %<br/>atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓ 11 %<br/>#darunaviiri AUC ↔<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↔<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.<br/>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p> | <p>Darunaviinin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>  |
| <p>Indinaviiri<br/>800 mg kahdesti<br/>vuorokaudessa</p>                                   | <p>indinaviiri AUC ↑ 23 %<br/>indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125 %<br/>indinaviiri C<sub>max</sub> ↔<br/>#darunaviiri AUC ↑ 24 %<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).<br/>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>   | <p>Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy.</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p> |
| <p>Sakinaviiri<br/>1000 mg kahdesti<br/>vuorokaudessa</p>                                  | <p>#darunaviiri AUC ↓ 26 %<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17 %<br/>sakinaviiri AUC ↓ 6 %<br/>sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18 %<br/>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).<br/>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>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>   |

| <b>HIV-proteasasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b>     |   |   |
|---|---|---|
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>400/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                       | lopinaviiri AUC ↑ 9 %<br>lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 23 %<br>lopinaviiri C <sub>max</sub> ↓ 2 %<br>darunaviiri AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup><br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup><br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>                 | Darunaviirialtistus (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<br>533/133,3 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                     | lopinaviiri AUC ↔<br>lopinaviiri C <sub>min</sub> ↑ 13 %<br>lopinaviiri C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br>darunaviiri AUC ↓ 41 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 55 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 21 %<br><sup>‡</sup> perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin |   |
| <b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>   |   |   |
| Maraviroki<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa  | maraviroki AUC ↑ 305 %<br>maraviroki C <sub>min</sub> ND<br>maraviroki C <sub>max</sub> ↑ 129 %<br>darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa   | Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.  |
| <b>α 1-ADRENOSEPTORiantagonisti</b>   |   |   |
| Alfutsosiini  | Darunaviiriin voidaan teoriassa olettaa suurentavan plasman alfutsosiinipitoisuutta. (CYP3A:n estyminen)  | Alfutsosiinin ja tehostetun darunaviirin ja 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 pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.  |
| <b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>                                      |   |   |
| Disopyramidi<br>Flekainidi<br>Lidokaiini (systeeminen)<br>Meksiletiini<br>Propafenoni | Ei tutkittu. Tehostettu 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 tehostetun darunaviirin kanssa.  |
| Amiodaroni<br>Bepридиili<br>Dronedaroni<br>Kinidiini<br>Ranolatsiini                  |   | Tehostetun darunaviirin ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, kinidiinin tai ranolatsiinin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Digoksiini<br>0,4 mg kerta-annos  | digoksiini AUC ↑ 61 %<br>digoksiini C <sub>min</sub> ND<br>digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29 %<br>(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<br>500 mg kahdesti<br>vuorokaudessa       | klaritromysiini AUC ↑ 57 %<br>klaritromysiini C <sub>min</sub> ↑ 174 %<br>klaritromysiini C <sub>max</sub> ↑ 26 %<br>#darunaviiri AUC ↓ 13 %<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 1 %<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 17 %<br>14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät<br>olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin<br>yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin<br>yhdistelmän kanssa.<br>(klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen<br>P-glykoproteiinin toiminnan estymisen<br>vaikutuksesta) | Varovaisuutta on noudatettava, kun<br>klaritromysiinia käytetään yhdessä<br>tehostetun darunaviirin kanssa.<br><br>Ks. klaritromysiinin suositeltu<br>annos munuaisten vajaatoimintaa<br>sairastaville potilaille<br>klaritromysiinin<br>valmisteyhteenvedosta.   |
| <b>ANTIKOAGULANTIT</b>                                    |  |   |
| Apiksabaani<br>Dabigatranieteksilaaatti<br>Rivaroksabaani | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin<br>samanaikainen käyttö näiden<br>antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa<br>antikoagulantin pitoisuuksia.<br>(CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin<br>toiminnan estyminen)  | Näiden antikoagulanttien käyttöä<br>yhdessä tehostetun darunaviirin<br>kanssa ei suositella.  |
| Varfariini  | Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet<br>saattavat muuttua, jos sitä käytetään<br>yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.   | INR-arvojen seuranta suositellaan,<br>jos varfariinia käytetään yhdessä<br>tehostetun darunaviirin kanssa.  |
| <b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>                                  |  |   |
| Fenobarbitaali<br>Fenytoiini                              | Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin<br>odotetaan alentavan darunaviirin ja sen<br>farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen<br>pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP450-entsyymien toiminnan induktio)  | Darunaviirin ja pieniannoksisen<br>ritonaviirin yhdistelmää ei pidä<br>käyttää yhdessä näiden lääkkeiden<br>kanssa.<br><br>Näiden lääkkeiden käyttö<br>darunaviirin ja kobisistaatin<br>yhdistelmän kanssa on vasta-<br>aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Karbamatsepiini<br>200 mg kahdesti<br>vuorokaudessa       | karbamatsepiini AUC ↑ 45 %<br>karbamatsepiini C <sub>min</sub> ↑ 54 %<br>karbamatsepiini C <sub>max</sub> ↑ 43 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Darunaviirin ja ritonaviirin<br>yhdistelmäannoksen muuttamista ei<br>suositella. Jos darunaviirin ja<br>ritonaviirin yhdistelmän käyttö<br>samanaikaisesti karbamatsepiinin<br>kanssa on tarpeen, potilaita pitää<br>seurata mahdollisten<br>karbamatsepiinin aiheuttamien<br>haittavaikutusten varalta.<br>Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää<br>seurata ja karbamatsepiiniannosta<br>titrata, kunnes potilaalla saavutetaan<br>riittävä vaste. Löydösten perusteella<br>karbamatsepiiniannosta voidaan<br>joutua pienentämään 25–50 %:lla,<br>kun sitä käytetään samanaikaisesti<br>darunaviirin ja ritonaviirin<br>yhdistelmän kanssa.<br><br>Karbamatsepiinin käyttö<br>darunaviirin ja kobisistaatin<br>yhdistelmän kanssa on vasta-<br>aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Klonatsepaami   | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin<br>samanaikainen käyttö klonatsepaamin<br>kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin<br>pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)  | Jos klonatsepaamia käytetään<br>yhdessä tehostetun darunaviirin<br>kanssa, kliininen seuranta on<br>suositeltavaa.  |

| <b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Paroksetiini<br/>20 mg kerran<br/>vuorokaudessa</p> <p>Sertraliini<br/>50 mg kerran<br/>vuorokaudessa</p> <p>Amitriptyliini<br/>Desipramiini<br/>Imipramiini<br/>Nortriptyliini<br/>Tratsodoni</p> | <p>paroksetiini AUC ↓ 39 %<br/>paroksetiini C<sub>min</sub> ↓ 37 %<br/>paroksetiini C<sub>max</sub> ↓ 36 %<br/>#darunaviiri AUC ↔<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↔<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↔<br/>sertraliini AUC ↓ 49 %<br/>sertraliini C<sub>min</sub> ↓ 49 %<br/>sertraliini C<sub>max</sub> ↓ 44 %<br/>#darunaviiri AUC ↔<br/>#darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 6 %<br/>#darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää koskevista tiedoista poiketen suurentaa näiden masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen).</p> <p>Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)</p> | <p>Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito tehostetulla darunaviirilla, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.</p> <p>Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.</p> |
| <b>DIABETESLÄÄKKEET</b>   |   |   |
| <p>Metformiini</p>  | <p>Ei tutkittu. Darunaviirin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän voidaan teoriassa olettaa suurentavan metformiinipitoisuutta plasmassa. (MATE1:n estyminen)</p>  | <p>Jos potilas käyttää darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää, potilaan tarkkaa seuranta ja metformiiniannoksen muuttamista suositellaan. (Ei koske darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää)</p>  |
| <b>SIENILÄÄKKEET</b>  |   |   |
| <p>Vorikonatsoli</p>  | <p>Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio)</p> <p>Samanaikainen käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tai pienentää vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien estyminen)</p>   | <p>Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.</p>   |
| <p>Flukonatsoli<br/>Isavukonatsoli<br/>Itrakonatsoli<br/>Posakonatsoli</p> <p>Klotrimatsoli</p>   | <p>Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)</p> <p>Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviiri AUC<sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).</p>  | <p>Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.</p>   |

| <b>KIHTILÄÄKKEET</b>  |  |  |
|---|--|--|
| Kolkisiini  | Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille.<br>(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/<br>lumefantriini<br>80/480 mg, 6 annosta,<br>jotka annetaan 0., 8.,<br>24., 36., 48. ja 60. tunti | artemeetteri AUC ↓ 16 %<br>artemeetteri C <sub>min</sub> ↔<br>artemeetteri C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 %<br>dihydroartemisiniini C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisiniini C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>lumefantriini AUC ↑ 175 %<br>lumefantriini C <sub>min</sub> ↑ 126 %<br>lumefantriini C <sub>max</sub> ↑ 65 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 13 %<br>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<br>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-entsyymien induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisten ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.<br>( | Rifapentiinin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.<br><br>Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Rifabutiini<br/>150 mg joka toinen<br/>vuorokausi</p>                               | <p>rifabutiini AUC** ↑ 55 %<br/>rifabutiini C<sub>min</sub>** ↑ ND<br/>rifabutiini C<sub>max</sub>** ↔<br/>darunaviiri AUC ↑ 53 %<br/>darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 68 %<br/>darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 39 %<br/>**rifabutiinin aktiivisten osuuskien yhteismäärä<br/>(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.<br/>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 rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava.<br/>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.<br/>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.<br/><br/>Rifabutiinin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p> |
| <b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>   |  |   |
| <p>Dasatinibi<br/>Nilotinibi<br/>Vinblastiini<br/>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.<br/>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa pitää olla varovainen.<br/><br/>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).<br/><br/>Käyttöön suositellaan muu antitromboottinen lääke, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli).</p>   |

| <b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>   |  |  |
|---|--|--|
| Ketiapiini  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP3A:n estyminen)  | Tehostetun darunaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).  |
| Perfenatsiini<br>Risperidoni<br>Tioridatsiini<br><br>Lurasidoni<br>Pimotsidi<br>Sertindoli  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)  | Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.<br><br>Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| <b>BEETASALPAAJAT</b>   |  |  |
| Karvediloli<br>Metoprololi<br>Timololi  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP2D6:n estyminen)  | Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.   |
| <b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>   |  |  |
| Amlodipiini<br>Diltiatseemi<br>Felodipiini<br>Nikardipiini<br>Nifedipiini<br>Verapamiili  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa.<br>(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 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 lisämunuaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.<br>Muut kortikosteroidit: yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta. | Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten suppression, kehittymistä.<br>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.<br>Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A:n metaboliasta, esim. intranasaalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön. |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Deksametasoni<br>(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 plasmassa. (CYP3A:n induktio)   | Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.<br><br>Bosentaanin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.  |
| <b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET</b> |  |   |
| <b>NS3-4A-proteaasin estäjät</b>                     |  |   |
| Elbasviiri/gratsopreviiri                            | Tehostettu darunaviiri voi lisätä gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)  | Tehostetun darunaviirin ja elbasviirin/gratsopreviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| Bosepreviiri<br>800 mg kolme kertaa<br>vuorokaudessa | bosepreviiri AUC ↓ 32 %<br>bosepreviiri C <sub>min</sub> ↓ 35 %<br>bosepreviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 %<br>darunaviiri AUC ↓ 44 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 59 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 36 %  | Bosepreviirin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.   |
| Simepreviiri   | simepreviiri AUC ↑ 159 %<br>simepreviiri C <sub>min</sub> ↑ 358 %<br>simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunaviiri AUC ↑ 18 %<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 31 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔<br><br>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<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )        | Ei tutkittu. Mäkikuismen 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, mäkikuismen 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 mäkikuisma- ja valmisteiden käytön päättymisen jälkeen. |

| <b>HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>                               |  |  |
|---|--|--|
| Lovastatiini<br>Simvastatiini                                     | Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.<br>(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<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa                   | atorvastatiini AUC ↑ 3–4-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2-kertainen<br># yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa<br><br>atorvastatiini AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup><br>atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup><br>atorvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa          | Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.                       |
| Pravastatiini<br>40 mg kerta-annos                                | pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup><br>pravastatiini C <sub>min</sub> ND<br>pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63 %<br><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<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa                   | rosuvastatiini AUC ↑ 48 % <sup>  </sup><br>rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup><br><sup>  </sup> perustuu julkaistuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa<br><br>rosuvastatiini AUC ↑ 93 % <sup>§</sup><br>rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup><br>rosuvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup><br><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.<br>(CYP3A:n estyminen)  | Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| <b>H2-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>                                    |  |  |
| Ranitidiini<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                   | #darunaviiri AUC ↔<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.  |
| <b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>                             |  |  |
| Siklosporiini<br>Siroliimuusi<br>Takrolimuusi<br><br>Everolimuusi | Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee.<br>(CYP3A:n estyminen)  | Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.<br><br>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<br>Yksilöllinen annos<br>55–150 mg kerran<br>vuorokaudessa           | R(-) metadoni AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %<br><br>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 seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.                        |
| Buprenorfiini/naloksoni<br>8/2 mg–16/4 mg kerran<br>vuorokaudessa             | buprenorfiini AUC ↓ 11 %<br>buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 %<br>norbuprenorfiini AUC ↑ 46 %<br>norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 %<br>norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 %<br>naloksoni AUC ↔<br>naloksoni C <sub>min</sub> ND<br>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<br>Oksikodoni<br>Tramadoli   | Tehostetun darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa.<br>(CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)   | Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua darunaviiria käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.   |
| <b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>                                  |   |   |
| Drospirenoni<br>Etinyyliestradioli<br>(3 mg/0,02 mg kerran<br>vuorokaudessa)  | drospirenoni AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup><br>drospirenoni C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>drospirenoni C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>ε</sup><br><sup>ε</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa      | Jos darunaviiria käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  |
| Etinyyliestradioli<br>Noretisteroni<br>35 mikrog/1 mg kerran<br>vuorokaudessa | etinyyliestradioli AUC ↓ 44 % <sup>β</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup><br>etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup><br>noretisteroni AUC ↓ 14 % <sup>β</sup><br>noretisteroni C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup><br>noretisteroni C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><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 estrogeenipuutoksen merkkien varalta on tarpeen.                                       |

| <b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>  |  |   |
|--|--|---|
| Erektiohäiriöiden hoitoon<br>Avanafiili<br>Sildenafilifiili<br>Tadalafiili<br>Vardenafiili                                       | Yhteisvaikutustutkimuksessa <sup>#</sup> todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella. | 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 sildenafiliin, vardenafiilin tai tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.                 |
| Pulmonaalihypertension hoitoon<br>Sildenafilifiili<br>Tadalafiili  | Ei tutkittu. Sildenafiliin tai tadalafiilin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafiilipitoisuuksia. (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 sildenafiliin 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<br>20 mg kerran<br>vuorokaudessa   | <sup>#</sup> darunaviiri AUC ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.  |
| <b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>  |  |   |
| Buspironi<br>Kloratsepaatti<br>Diatsepaami<br>Estatsolaami<br>Fluratssepaami<br>Midatsolaami<br>(parenteraalinen)<br>Tsolpideemi | Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.  | Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>Midatsolaami (suun kautta)<br/>Triatsolaami</p> | <p>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.</p> | <p>Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärinhoito ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi. Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.</p> <p>Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</p> |
|--|---|---|

# 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 hoitosuosittelujen mukaan kaksoishoitoa 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 kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Darunaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla darunaviirihoiton 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. Yleisimmät esiintyneitä haittavaikutuksia olivat ripuli (28 %), pahoinvointi (23 %) ja ihottuma (16 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat diabetes mellitus, (lääkeaine)yliherkkyys, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, ihottuma ja oksentelu.

Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

### Haittavaikutustaulukko

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

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

| MedDRA-elinjärjestelmä<br>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 immuniteetin 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                               | kiertoahuimaus   |
| <i>Sydän</i>                                    |  |
| Melko harvinainen                               | sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia   |
| Harvinainen                                     | akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys  |
| <i>Verisuonisto</i>                             |  |
| Melko harvinainen                               | hypertensio, punoitus  |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> |  |
| Melko harvinainen                               | hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys   |
| Harvinainen                                     | nuha   |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                     |  |
| Hyvin yleinen                                   | ripuli   |
| Yleinen   | oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonnut veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat  |
| Melko harvinainen                               | haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonnut lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntuhäiriö  |
| Harvinainen                                     | suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli   |

|  |  |
|--|--|
| <i>Maksa ja sappi</i>                                |  |
| Yleinen  | ALAT-arvon nousu   |
| Melko harvinainen                                    | hepatiitti, sytolyyttinen 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  | luurankoli hasten 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), tiheävirtsaus |
| Harvinainen  | heikentynyt kreatiniinipuhdistuma  |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>                     |  |
| Melko harvinainen                                    | erektiohäiriö, gynekomastia  |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |  |
| Yleinen  | voimattomuus, väsymys  |
| Melko harvinainen                                    | kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu  |
| Harvinainen  | vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen   |

*Aikuispotilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset*

| MedDRA-elinjärjestelmä<br>Esiintymistiheys | Haittavaikutus   |
|--|--|
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                  |  |
| Yleinen                                    | (lääkeaine)yliherkkyys   |
| Melko harvinainen                          | elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä   |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>       |  |
| Yleinen                                    | ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i>                  |  |
| Yleinen                                    | epätavalliset unet   |

|  |   |
|--|---|
| <i>Hermosto</i>                                      |   |
| Hyvin yleinen  | päänsärky   |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                          |   |
| Hyvin yleinen  | ripuli, pahoinvointi  |
| Yleinen  | oksentelu, vatskipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat, suurentunut haimaentsyymipitoisuus  |
| Melko harvinainen                                    | akuutti haimatulehdus   |
| <i>Maksa ja sappi</i>                                |   |
| Yleinen  | suurentunut maksaentsyymipitoisuus  |
| Melko harvinainen                                    | hepatiitti* sytolyyttinen hepatiitti*   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudus</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*

Kreatiini-fosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyyssia 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 kuluva 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-haittatasapainon 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: 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 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 ääresveren 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. Kehityksessä olevien virusten heikentynyttä herkkyyttä darunaviirille valikoitumiskokeessa ei voitu selittää näiden proteaasin mutaatioiden kehityksellä.

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

|  | ARTEMIS<br>viikko 192   | ODIN<br>viikko 48   |   | TITAN<br>viikko 48  |
|--|---|---|---|---|
|  | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>n=343 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>n=294 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>n=296 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>n=298 |
| Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)   | 55 (16,0 %)   | 65 (22,1 %)   | 54 (18,2 %)   | 31 (10,4 %)   |
| Rebound-potilaita  | 39 (11,4 %)   | 11 (3,7 %)  | 11 (3,7 %)  | 16 (5,4 %)  |
| Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota   | 16 (4,7 %)  | 54 (18,4 %)   | 43 (14,5 %)   | 15 (5,0 %)  |
| Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyyppi ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N                                    |   |   |   |   |
| Ensisijaiset proteaasin 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 parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyyppi, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N |   |   |   |   |
| Proteaasin estäjä  |   |   |   |   |
| darunaviiri  | 0/39  | 1/58  | 0/41  | 3/26  |
| amprenaviiri   | 0/39  | 1/58  | 0/40  | 0/22  |
| atatsanaviiri  | 0/39  | 2/56  | 0/40  | 0/22  |
| indinaviiri  | 0/39  | 2/57  | 0/40  | 1/24  |
| lopinaviiri  | 0/39  | 1/58  | 0/40  | 0/23  |
| 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, *TTAN*-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 päätetapahtuman ajankohtana virologisten epäonnistumisten yhteydessä todettu HIV-1-proteaasin mutaatioiden kehittyminen ja resistenssi proteaasin estäjille.

| GS-US-216-130<br>viikko 48   |  |  |
|--|--|--|
|  | Aiemmin hoitamattomat potilaat:<br>darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg<br>kerran vuorokaudessa<br>n=295 | Aiempaa hoitoa saaneet potilaat:<br>darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg<br>kerran vuorokaudessa<br>n=18 |
| Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen <sup>a</sup> ja joille genotyypitietojen perusteella oli kehittynyt mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N      |  |  |
| Ensisijaiset proteaasin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)   | 0/8  | 1/7  |
| Proteaasin estäjä -resistenssiin liittyvät mutaatiot   | 2/8  | 1/7  |
| Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen <sup>a</sup> ja joiden fenotyypitiedot osoittivat resistenssin proteaasin estäjille päätetapahtuman yhteydessä <sup>c</sup> , n/N |  |  |
| HIV-proteaasin estäjä  |  |  |
| darunaviiri  | 0/8  | 0/7  |
| amprenaviiri   | 0/8  | 0/7  |
| atatsanaviiri  | 0/8  | 0/7  |
| indinaviiri  | 0/8  | 0/7  |
| lopinaviiri  | 0/8  | 0/7  |
| 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 pienimmästä virusmäärästä; hoitoa lopetettaessa HIV-1 RNA ≥ 400 kopiota/ml viimeisellä käynnillä

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

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

### Ristiresistenssi

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

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

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 darunaviiriresistenssiin 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:

| <i>Hoitotulokset viikolla 48</i>   | 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 |
| 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 emtricitabiini 200 mg kerran vuorokaudessa.

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

|   | ARTEMIS  |   |                                    |  |   |                                    |
|---|--|---|------------------------------------|--|---|------------------------------------|
|   | Viikko 48 <sup>a</sup>   |   |                                    | Viikko 96 <sup>b</sup>   |   |                                    |
| <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><br>Kaikki potilaat                               | 83,7 %<br>(287)  | 78,3 %<br>(271)                                     | 5,3 %<br>(-0,5; 11,2) <sup>d</sup> | 79,0 %<br>(271)  | 70,8 %<br>(245)                                     | 8,2 %<br>(1,7; 14,7) <sup>d</sup>  |
| Lähtötilanteen HIV-RNA < 100 000  | 85,8 %<br>(194/226)  | 84,5 %<br>(191/226)                                 | 1,3 %<br>(-5,2; 7,9) <sup>d</sup>  | 80,5 %<br>(182/226)  | 75,2 %<br>(170/226)                                 | 5,3 %<br>(-2,3; 13,0) <sup>d</sup> |
| Lähtötilanteen HIV-RNA ≥ 100 000  | 79,5 %<br>(93/117)   | 66,7 %<br>(80/120)                                  | 12,8 %<br>(1,6; 24,1) <sup>d</sup> | 76,1 %<br>(89/117)   | 62,5 %<br>(75/120)                                  | 13,6 %<br>(1,9; 25,3) <sup>d</sup> |
| Lähtötilanteen CD4+-soluarvo < 200  | 79,4 %<br>(112/141)  | 70,3 %<br>(104/148)                                 | 9,2 %<br>(-0,8; 19,2) <sup>d</sup> | 78,7 %<br>(111/141)  | 64,9 %<br>(96/148)                                  | 13,9 %<br>(3,5; 24,2) <sup>d</sup> |
| Lähtötilanteen CD4+-soluarvo ≥ 200  | 86,6 %<br>(175/202)  | 84,3 %<br>(167/198)                                 | 2,3 %<br>(-4,6; 9,2) <sup>d</sup>  | 79,2 %<br>(160/202)  | 75,3 %<br>(149/198)                                 | 4,0 %<br>(-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 normaalilukuarvoon.

<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 antiretroviraalilääkitystä aiemmin saaneilla potilailla*

**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 genotyypipiresistenssin 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 käänteiskopioijaentsyymien estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

| ODIN  |  |  |                                      |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Tulokset  | Darunaviiri/ritonaviiri<br>800/100 mg kerran<br>vuorokaudessa + OBR<br>n=294 | Darunaviiri/ritonaviiri<br>600/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa + OBR<br>n=296 | Hoitojen ero<br>(luottamusväli 95 %) |
| HIV-1 RNA<br>< 50 kopiota/ml <sup>a</sup>   | 72,1 % (212)   | 70,9 % (210)   | 1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>       |
| Lähtötilanteen HIV-1<br>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+-<br>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<br>keskimääräinen muutos<br>lähtötilanteesta<br>(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 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 darunaviiria yhdessä ritonaviirin (800/100 mg) kanssa kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin plasman HIV-1 RNA -viruskuorman väheneminen vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteeseen nähden.

| DIONE   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| Hoitotulokset viikolla 48   | Darunaviiri/ritonaviiri<br>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 $\geq 1,0 \log_{10}$ 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. 75 mg:n, 150 mg:n, 300 mg:n tai 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedo.

#### *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 kobisistaatin tai 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. Kobisistaatti ja ritonaviiri ovat CYP3A:n estäjiä, joten ne suurentavat darunaviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti.

Ks. tiedot kobisistaatin farmakokineettisistä ominaisuuksista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Imeytyminen

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

Suun kautta annetun 600 mg:n darunaviirikerta-annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 37 %, kun lääke annetaan yksinään, mutta hyötyosuus suurenee noin 82 %:iin kun samanaikaisesti annetaan 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Ritonaviiri tehostaa darunaviirin 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, kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytetyn darunaviirin suhteellinen biologinen hyötyosuus on pienempi kuin siinä tapauksessa, että lääke otetaan aterian yhteydessä. Tästä syystä darunaviiritabletit tulee aina ottaa kobisistaatin tai ritonaviirin ja ruoan kanssa. Ruoan tyyppi ei vaikuta darunaviirialtistukseen.

#### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymin vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä  $^{14}\text{C}$ -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  $\times 10^6$ /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 pediatriisille 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 farmakokineetikassa 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 massatsetutkimuksen tulokset osoittivat, että noin 7,7 % darunaviiriannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa.

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 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) farmakokineetikka</b><br>(keskiarvo $\pm$ keskihajonta)  | <b>Toinen raskauskolmannes</b><br>(n = 11) <sup>a</sup> | <b>Kolmas raskauskolmannes</b><br>(n = 11) | <b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b><br>(n = 11) |
| $C_{max}$ , ng/ml   | 4 601 $\pm$ 1 125                                       | 5 111 $\pm$ 1 517                          | 6 499 $\pm$ 2 411                                     |
| AUC <sub>12h</sub> , ng•h/ml  | 38 950 $\pm$ 10 010                                     | 43 700 $\pm$ 16 400                        | 55 300 $\pm$ 27 020                                   |
| $C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>  | 1 980 $\pm$ 839,9                                       | 2 498 $\pm$ 1 193                          | 2 711 $\pm$ 2 268                                     |

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

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

| <b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b> |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka</b><br>(keskiarvo ± keskihajonta)  | <b>Toinen raskauskolmanneksen</b><br>(n = 16) | <b>Kolmas raskauskolmanneksen</b><br>(n = 14) | <b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b><br>(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<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 osittaisen trombolysiinijärjestelmän pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa

arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästy ihieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdysreaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuksille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuksilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23 - 50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Selluloosa, mikrokiteinen

Krospovidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi  
Makrogoli  
Talkki

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2 vuotta.

Säilymisaika HDPE-purkin avaamisen jälkeen: 100 päivää.

Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2 vuotta.

Säilymisaika HDPE-purkin avaamisen jälkeen: 90 päivää.

## 6.4 Säilytys

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus

Älä säilytä yli 25 °C:ssa.

Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkkipakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 ja 60 tablettia ja 60 x 1 tablettia.

Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 ja 60 tablettia ja 60 x 1 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 60 ja 100 tablettia.

Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 tablettia ja 30 x 1 tablettia.

Kylmämuovattu PVC/Al/OPA-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 tablettia ja 30 x 1 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus, jossa on PP-kierrekorkki ja joka sisältää 30, 60 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest

Ranska

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

##### Darunavir Mylan 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027

EU/1/16/1140/028

EU/1/16/1140/029

##### Darunavir Mylan 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/16/1140/039

EU/1/16/1140/040

EU/1/16/1140/041

EU/1/16/1140/042

EU/1/16/1140/043

EU/1/16/1140/044

EU/1/16/1140/045

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. tammikuuta 2017

#### **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 nimi ja osoite

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

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

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

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

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

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet 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**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkauksen ulkopakkaus  
480 kalvopäällysteistä tablettia  
480 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus  
480 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
<Vain purkit> Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/001  
EU/1/16/1140/002  
EU/1/16/1140/003  
EU/1/16/1140/004  
EU/1/16/1140/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Darunavir Mylan 75 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 Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti  
480 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkauksen ulkopakkaus  
240 kalvopäällysteistä tablettia  
240 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
240 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
<Vain purkit> Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/006  
EU/1/16/1140/007  
EU/1/16/1140/008  
EU/1/16/1140/009  
EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Darunavir Mylan 150 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 Mylan 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia  
240 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/010  
EU/1/16/1140/011

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkauksen ulkopakkaus  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia  
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

&lt;Vain purkit&gt; Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/012  
EU/1/16/1140/013  
EU/1/16/1140/014  
EU/1/16/1140/015  
EU/1/16/1140/016  
EU/1/16/1140/017  
EU/1/16/1140/018  
EU/1/16/1140/019  
EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Darunavir Mylan 300 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 Mylan 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/020  
EU/1/16/1140/021

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 400 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainopakkaus  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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  
<Vain purkit> Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTELUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/022  
EU/1/16/1140/023  
EU/1/16/1140/024  
EU/1/16/1140/025  
EU/1/16/1140/026  
EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Darunavir Mylan 400 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 400 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 400 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkaus

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

<Vain purkit> Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/030  
EU/1/16/1140/031  
EU/1/16/1140/032  
EU/1/16/1140/033  
EU/1/16/1140/034  
EU/1/16/1140/035  
EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Darunavir Mylan 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 Mylan 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/036  
EU/1/16/1140/037  
EU/1/16/1140/038

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 600 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 800 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkauksen ulkopakkaus

30 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Purkin ulkopakkaus

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

<Vain purkit> Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/039  
EU/1/16/1140/040  
EU/1/16/1140/041  
EU/1/16/1140/042  
EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Darunavir Mylan 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 Mylan 800 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

<vain PVC/PE/PVDC-Al-läpipainopakkaus>  
Älä säilytä yli 25 °C:ssä.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Darunavir Mylan 800 mg kalvopäällysteiset tabletit  
darunaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Darunavir Mylan 75 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Darunavir Mylan on?

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

##### Mihin sitä käytetään?

Darunaviiria käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 15 kg:n painoisilla lapsilla, joita on aiemmin hoidettu muilla antiretroviruslääkkeillä.

Darunaviiria on käytettävä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustele kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania

##### Älä ota Darunavir Mylania

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

##### Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

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

| Lääke  | Käyttöaihe                                 |
|--|--|
| <i>Avanafilili</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 välimerenkuumeen hoito  |
| <i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini</i> tai <i>sertindoli</i>  | psykykenlääkkeitä  |
| <i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini</i> , <i>dihydroergotamiini</i> , <i>ergonoviini</i> ja <i>metyyliergonoviini</i> ( <i>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>Lopinaviiri/ritonaviiri</i> sisältävä yhdistelmävalmiste   | Tämä HIV-lääke kuuluu darunaviirin 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>  | verihiihtäneiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti |

Älä käytä darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektiota tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeitä 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunaviiri 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 infektiota, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektiota, 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 lihaskuivoutta, 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)**. Darunaviiri 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**

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

### **Lapset**

Darunaviiria ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

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

Darunaviiri 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. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.

- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonia*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkäri on seurattava potilaan tilaa 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, tramadoliala* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin 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 välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *bupironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, injektioina annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhottavia lääkeaineita)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon).

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

### **Darunavir Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylania otetaan'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää darunaviiriä, 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 darunaviirin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Darunavir Mylania otetaan

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 Mylanin ja ritonaviirin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka vointisi olisikin parempi.

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

#### Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 15 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi ei ole aiemmin saanut hoitoa antiretroviroslääkkeillä (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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, kuinka paljon darunaviiritabletteja ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa.

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

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

#### Vähintään 3-vuotiaiden ja vähintään 15 kg:n painoisten lasten annos, kun lapsi on aiemmin saanut hoitoa antiretroviroslääkkeillä (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 darunaviiria otettuna yhdessä 100:n milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa tai 800 milligrammaa darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo kuinka monta Darunavir Mylan -tablettia ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa. Muita tablettivahvuuksia on saatavilla ja lääkärisi on saattanut määrätä tietyn tablettiyhdistelmän muodostaakseen tarvittavan annostuksen.

Tämän lääkkeen muut muodot saattavat sopia paremmin lapsille: kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettava hoito

| Paino      | Yksi annos on   |
|------------|---|
| 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 + 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä |

\* Jos lapsi on vähintään 12-vuotias ja painaa vähintään 40 kg, lapsen lääkäri päättää, voiko hän ottaa Darunavir Mylania 800 milligrammaa kerran päivässä. Tähän annokseen ei voi käyttää näitä 75 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -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> ritonaviiriораалiliuos: 80 mg/ml

### **Ohjeet lapsille**

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

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

Tarvitset toisenlaisen darunaviiriannoksen, johon ei voi käyttää näitä 75 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

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

Annos on joko:

- 600 milligrammaa darunaviiriä (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.  
TAI
- 800 milligrammaa darunaviiriä (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa otettavan 800 milligramman annostuksen voi toteuttaa vain 400 milligramman ja 800 milligramman Darunavir Mylan -tableteilla.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

### **Ohjeet aikuisille**

- Ota darunaviirin kanssa aina ritonaviiriä. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiriä.
- Ota aamuisin 600 mg darunaviiriä ja 100 mg ritonaviiriä.
- Ota iltaisin 600 mg darunaviiriä ja 100 mg ritonaviiriä.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Darunavir Mylan 75 milligramman ja 150 milligramman tabletit on kehitetty lapsia varten, mutta joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös aikuisille.

### **Jos otat enemmän Darunavir Mylania kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

### **Jos unohdat ottaa Darunavir Mylania**

Jos huomaat asian **6 tunnin kuluessa**, ota tabletit 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 Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta darunaviirin 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 darunaviirin 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 tunteet.

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 darunaviirihoito.

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, yökkäminen, 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 darunaviirin lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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 Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 75 mg darunaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krosppovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Darunavir Mylan 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV1 toisella puolella.

Darunavir Mylan 75 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 480 tablettia, ja muovipurkeissa, joissa on 480 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**Valmistaja**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Darunavir Mylan 150 mg kalvopäällysteiset tabletit**

darunaviiri

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Darunavir Mylan on?**

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

##### **Mihin sitä käytetään?**

Darunaviiria käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 15 kg:n painoisilla lapsilla, joita on aiemmin hoidettu muilla antiretroviruslääkkeillä.

Darunaviiria on käytettävä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania**

##### **Älä ota Darunavir Mylania**

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

##### **Älä käytä Darunavir Mylania 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 välimerenkuumeen 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 darunaviirin 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>  | verihitulehduksien toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti |

Älä käytä darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria ja raltegraviiria (HIV-infektion hoitoon) käyttävillä potilailla saattaa esiintyä (yleensä lievää tai kohtalaista) ihottumaa yleisemmin kuin vain toista näistä lääkkeitä 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunaviiri 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 infektioiden 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). Darunaviiri 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 yhteyttä lääkäriin.

### **Läkkäät**

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

### **Lapset**

Darunaviiria ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa; Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa.?

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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 käyttämästäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirensiä* (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).

Darunaviiri 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. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihaskovettumien riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonia*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa 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, tramadolialia* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin 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)
- *karbamatsipiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *bupironia, 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 Mylan ruuan ja juoman kanssa

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylania otetaan'.

## Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää darunaviiria, 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 darunaviirin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Darunavir Mylania otetaan

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 Mylanin ja 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.

### 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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Darunavir Mylan -tabletteja ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa.

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

<sup>a</sup> ritonaviiriораалiliuos: 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 mg darunaviiria otettuna yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa tai 800 milligrammaa darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo kuinka monta Darunavir Mylan -tablettia ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa. Muita tablettivahvuuksia on saatavilla ja lääkärisi on saattanut määrätä tietyn tablettiyhdistelmän muodostaakseen tarvittavan annostuksen.

Tämän lääkkeen muut muodot saattavat sopia paremmin lapsille: kysy lääkäriltä tai apteekista.

Kaksi kertaa vuorokaudessa otettava hoito

| Paino    | Yksi annos on  |
|----------|--|
| 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 + 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä |
|------------|---|

\* Jos lapsi on vähintään 12-vuotias ja painaa vähintään 40 kg, lapsen lääkäri päättää, voiko hän ottaa Darunavir Mylania 800 milligrammaa kerran päivässä. Tähän annokseen ei voi käyttää näitä 150 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

Kerran vuorokaudessa otettava hoito

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

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

### Ohjeet lapsille

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

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

Tarvitset toisenlaisen darunaviiriannoksen, johon ei voi käyttää näitä 150 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

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

Annos on joko:

- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.  
TAI
- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa otettavan 800 milligramman annostuksen voi toteuttaa vain 400 milligramman ja 800 milligramman Darunavir Mylan -tableteilla.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

### Ohjeet aikuisille

- Ota darunaviirin kanssa aina ritonaviiria. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Ota aamuisin 600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota iltaisin 600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Darunavir Mylan 75 milligramman ja 150 milligramman tabletit on kehitetty lapsia varten, mutta joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös aikuisille.

### Jos otat enemmän Darunavir Mylania kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

### Jos unohdat ottaa Darunavir Mylania

Jos huomaat asian **6 tunnin kuluessa**, ota tabletit heti. Ota lääke aina ritonaviiriin 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 Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**  
HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta darunaviiriin 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 darunaviiriin 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 darunaviirihoito.

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, makuaisin 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 darunaviirin 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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 Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 150 milligrammaa darunaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krosppovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Darunavir Mylan 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kapselinmuotoisia, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV2 toisella puolella.

Darunavir Mylan 150 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 240 tablettia, ja muovipurkeissa, joissa on 60 ja 240 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

### Valmistajat

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Darunavir Mylan 300 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Darunavir Mylan on?

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

##### Mihin sitä käytetään?

Darunaviiria käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 15 kg:n painoisilla lapsilla, joita on aiemmin hoidettu muilla antiretroviruslääkkeillä.

Darunaviiria on käytettävä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustele kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania

##### Älä ota Darunavir Mylania

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

##### Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

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

| Lääke  | Käyttöaihe                                 |
|--|--|
| <i>Avanafilili</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 välimerenkuumeen hoito  |
| <i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini</i> tai <i>sertindoli</i>   | psykykenlääkkeitä  |
| <i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini</i> , <i>dihydroergotamiini</i> , <i>ergonoviini</i> ja <i>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 Mylanin 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 darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektiota tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunaviiri 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 infektiota, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektiota, 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 lihaskuivoutta, 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)**. Darunaviiri 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**

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

### **Lapset**

Darunaviiria ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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 käyttämästäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirensiä* (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).

Darunaviiri 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, dabigatraamieteksilaattia, rivaroksabaania, varfariinia* (veren hyytymistä heikentävä lääke), sillä sen hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat muuttua; lääkärin tulee ehkä ottaa verikoe.
- estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.

- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonia*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkäri on seurattava potilaan tilaa 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, tramadoliala* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin 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 välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *bupironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, injektioina annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhottavia lääkeaineita)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon).

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

### **Darunavir Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylania otetaan'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää Darunavir Mylania, 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 Mylanin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Darunavir Mylania otetaan**

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 Mylanin ja ritonaviirin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka vointisi olisikin parempi.

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

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

Tarvitset toisenlaisen darunaviiriannoksen, johon ei voi käyttää näitä 300 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

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

Annos on joko:

- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.  
TAI
- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa otettavan 800 milligramman annostuksen voi toteuttaa vain 400 milligramman ja 800 milligramman Darunavir Mylan -tableteilla.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

#### **Ohjeet aikuisille**

- Ota darunaviirin kanssa aina ritonaviiria. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Ota aamuisin kaksi 300 mg:n darunaviiritablettia ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota iltaisin kaksi 300 mg:n darunaviiritablettia ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Darunaviiri 75 milligrammaa ja 150 milligrammaa tabletit on kehitetty lapsia varten, mutta joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös aikuisille.

#### **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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Darunavir Mylan -tabletteja ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuoksena) 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> ritonaviiriораалiliuos: 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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa tai 800 milligrammaa darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo kuinka monta Darunavir Mylan -tablettia ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuoksena) lapsen pitää ottaa. Pienempiä tablettivahvuuksia on saatavilla ja lääkärisi on saattanut määrätä tietyn tablettiyhdistelmän muodostaakseen tarvittavan annostuksen. Tämän lääkkeen muut muodot saattavat sopia paremmin lapsille: kysy lääkäriltä tai apteekista.

#### **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 <sup>*</sup> | 600 mg darunaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä |

\* Jos lapsi on vähintään 12-vuotias ja painaa vähintään 40 kg, lääkäri päättää, voiko hän ottaa Darunavir Mylania 800 milligrammaa kerran päivässä. Tähän annokseen ei voi käyttää näitä 75 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -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> ritonaviiriораалiliuos: 80 mg/ml

### **Ohjeet lapsille**

- Lapsen pitää ottaa darunaviiri aina yhdessä ritonaviirin kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Lapsen on otettava määrätty annokset darunaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tai kerran vuorokaudessa. Jos lapselle on määrätty darunaviiria kahdesti vuorokaudessa, otetaan yksi annos aamulla ja yksi annos illalla. Lapsen lääkäri päättää lapselle sopivan hoito-ohjelman.
- Lapsen on otettava darunaviiritabletit yhdessä ruoan kanssa. Darunaviiri 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 Mylania kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

### **Jos unohtat ottaa Darunavir Mylania**

Jos huomaat asian **6 tunnin kuluessa**, ota tabletit heti. Ota lääke aina ritonaviiriin ja ruoan kanssa. Jos huomaat asian **yli 6 tunnin kuluttua**, jätä annos väliin ja ota seuraavat annokset tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

### **Älä lopeta Darunavir Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Mylanin 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 sokeri-arvot 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 darunaviirin 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 tunteet.

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 darunaviirihoito.

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 darunaviirin 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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 Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 300 mg darunaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krosppovidoni (A-tyyppi), natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Darunavir Mylan 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV3 toisella puolella.

Darunavir Mylan 300 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 30, 60 ja 120 tablettia, ja muovipurkeissa, joissa on 30 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

### **Valmistaja**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

### **Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Darunavir Mylan 400 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Darunavir Mylan on?

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

##### Mihin sitä käytetään?

Darunaviiria 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).

Darunaviiria on käytettävä yhdessä pieniannoksen kobisistaatin tai ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania

##### Älä ota Darunavir Mylania

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

##### Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

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

| Lääke      | Käyttöaihe              |
|------------|-------------------------|
| Avanafiili | 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 välimerenkuumeen 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>Lopinaviiri/ritonaviiria</i> sisältävä yhdistelmävalmiste  | Tämä HIV-lääke kuuluu darunaviirin 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 darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunaviiri 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

lihassheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on **hemofilia (verenvuototauti)**. Darunaviiri saattaa lisätä verenvuotoriskiä.
- Kerro lääkäriillesi, jos olet **allerginen sulfonamideille** (käytetään esim. tiettyjen infektioiden hoitoon).
- Kerro lääkäriillesi, 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**

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

### **Lapset ja nuoret**

Darunaviiritabletteja ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaiden tai alle 15 kg:n painoisten lasten ja nuorten käyttöön.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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 lääkäriillesi muista käyttämistäsi HIV-lääkkeistä ja noudata huolellisesti lääkärisi ohjeita lääkkeiden yhteiskäytöstä.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkäriillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirensiä* (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).

Darunaviiri saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksiin. Kerro lääkäriillesi, 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. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihassvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonia*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa 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, tramadolialia* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkäriillesi, 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)
- *karbamatsipiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *buspironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, injektioina annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhoittavia lääkeaineita)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon).

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

### **Darunavir Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylana otetaan'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää darunaviiria, 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 darunaviirin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Darunavir Mylania otetaan**

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 darunaviirin 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.

400 mg:n darunaviiritabletit on tarkoitettu vain kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.

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

Tavanomainen darunaviiriannos on 800 mg (kaksi 400 mg:n Darunavir Mylan -tablettia tai yksi 800 mg:n Darunavir Mylan -tabletti) kerran vuorokaudessa.

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

### **Ohjeet aikuisille**

- Ota kaksi 400 mg:n darunaviiritablettia samanaikaisesti kerran päivässä joka päivä.
- Ota darunaviirin kanssa aina 150 mg kobisistaattia tai 100 mg ritonaviiria.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa.
- Nielaise tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Ota muut samanaikaisesti darunaviirin ja kobisistaatin tai ritonaviirin kanssa käyttämäsi HIV-lääkkeet lääkärin ohjeen mukaan.

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

Annos on joko:

- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 150 milligramman kobisistaattiannoksen tai 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.  
TAI
- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) 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 antiretroviroslääkkeillä (lapsen lääkäri selvittää tämän)**

- Tavanomainen darunaviiriannos on 800 milligrammaa (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) kerran päivässä yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa.

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

Annos on joko

- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran päivässä.
- TAI
- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) 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 darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) kerran päivässä joka päivä samaan aikaan päivästä.
- Ota darunaviiri aina yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa.
- Niele tabletit nesteen, kuten veden tai maidon, kanssa.
- Ota muut darunaviirin ja ritonaviirin kanssa yhdistelmänä käytettävät HIV-lääkkeesi lääkärin antaman ohjeen mukaan.

**Jos otat enemmän Darunavir Mylania kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

**Jos unohtat ottaa Darunavir Mylania**

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 korvatakseksi unohtamasi annoksen.

**Älä lopeta Darunavir Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Mylanin 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 darunaviirin käytön. Jos sinulla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, lääkärin pitää teettää verikokeita useammin, koska maksaongelmien kehittymisen mahdollisuus on kohdallasi tavallista suurempi. Kerro lääkäriillesi, 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 darunaviirihoito.

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)

- 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 darunaviirin 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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 Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 400 milligrammaa darunaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Darunavir Mylan 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV4 toisella puolella.

Darunavir Mylan 400 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkausissa, joissa on 30 ja 60 tablettia, ja HDPE-purkeissa, joissa on 60 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

### **Valmistaja**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Darunavir Mylan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Darunavir Mylan on?

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

##### Mihin sitä käytetään?

Darunaviiria käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla ja vähintään 15 kg:n painoisilla lapsilla, joita on aiemmin hoidettu muilla antiretroviruslääkkeillä.

Darunaviiria on käytettävä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustele kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania

##### Älä ota Darunavir Mylania

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

##### Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa

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

| Lääke  | Käyttöaihe                                 |
|--|--|
| <i>Avanafilili</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 välimerenkuumeen hoito  |
| <i>Lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini</i> tai <i>sertindoli</i>  | psykykenlääkkeitä  |
| <i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini</i> , <i>dihydroergotamiini</i> , <i>ergonoviini</i> ja <i>metyyliergonoviini</i> ( <i>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>Lopinaviiri/ritonaviiria</i> sisältävä yhdistelmävalmiste  | Tämä HIV-lääke kuuluu Darunavir Mylanin 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>  | verihiihtäneiden toisiinsa takertumista estävä lääke potilaille, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti |

Älä käytä darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on **diabetes**. Darunaviiri 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 lihaskuivoutta, 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). Darunaviiri 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**

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

### **Lapset**

Darunaviiria ei ole tarkoitettu alle 3-vuotiaille tai alle 15 kg:n painoisille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa.

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirensiä* (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).

Darunaviiri 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, dabigatraamieteksilaattia, rivaroksabaania, varfariinia* (veren hyytymistä heikentävä lääke), sillä sen hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat muuttua; lääkärin tulee ehkä ottaa verikoe.
- estrogeenipohjaista hormonaalista ehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan.

- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihasvaurioiden riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonia*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkärisi on seurattava potilaan tilaa 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, tramadoliala* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin 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)
- *karbamatsipiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *bupironia, 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 käyttämästäsi lääkkeistä.

### **Darunavir Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylania otetaan'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää Darunavir Mylania, 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 Mylanin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Darunavir Mylania otetaan**

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 Mylanin ja 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.

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

Tarvitset toisenlaisen darunaviiriannoksen, johon ei voi käyttää näitä 600 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -tabletteja on saatavana muita vahvuuksia.

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

Annos on joko:

- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa.  
TAI
- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa otettavan 800 milligramman annostuksen voi toteuttaa vain 400 milligramman ja 800 milligramman Darunavir Mylan -tableteilla.

Kysy lääkäriltä, mikä on oikea annos sinulle.

#### **Ohjeet aikuisille**

- Ota darunaviirin kanssa aina ritonaviiria. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Ota aamuisin yksi 600 mg:n darunaviiritabletti ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota iltaisin yksi 600 mg:n darunaviiritabletti ja 100 mg ritonaviiria.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Darunavir Mylan 75 milligramman ja 150 milligramman tabletit on kehitetty lapsia varten, mutta joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös aikuisille.

#### **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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo, kuinka paljon Darunavir Mylan -tabletteja ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) 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> ritonaviiriораалiliuos: 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 darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa tai 800 milligrammaa darunaviiria otettuna yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo kuinka monta Darunavir Mylan -tablettia ja kuinka paljon ritonaviiria (kapseleina, tabletteina tai liuksena) lapsen pitää ottaa. Pienempiä tablettivahvuuksia on saatavilla, jotta lääkäri voi muodostaa tarkoituksenmukaisen annoksen.

Tämän lääkkeen muut muodot saattavat sopia paremmin lapsille: kysy lääkäriltä tai apteekista.

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 + 100 mg ritonaviiria kahdesti päivässä |

\* Jos lapsi on vähintään 12-vuotias ja painaa vähintään 40 kg, lapsen lääkäri päättää, voiko hän ottaa Darunavir Mylania 800 milligrammaa kerran päivässä. Tähän annokseen ei voi käyttää näitä 600 milligramman tabletteja. Darunavir Mylan -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> ritonaviiriораалiliuos: 80 mg/ml

**Ohjeet lapsille**

- Lapsen pitää ottaa darunaviiria aina yhdessä ritonaviirin kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ritonaviiria.
- Lapsen on otettava määrätty annokset darunaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tai kerran vuorokaudessa. Jos lapselle on määrätty darunaviiria kahdesti vuorokaudessa, otetaan yksi annos aamulla ja yksi annos illalla. Lapsen lääkäri päättää lapselle sopivan hoito-ohjelman.
- Lapsen on otettava darunaviiritabletit yhdessä ruoan kanssa. Darunaviiri ei vaikuta kunnolla ilman ruokaa. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Lapsen on nieltävä tabletit jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Darunavir Mylan 75 mg:n ja 150 mg:n tabletit on kehitetty alle 40 kg:n painoisia lapsia varten, mutta joissakin tapauksissa niitä voidaan käyttää myös aikuisille.

**Jos otat enemmän Darunavir Mylania kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteyks lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

**Jos unohdat ottaa Darunavir Mylania**

Jos huomaat asian **6 tunnin kuluessa**, ota unohtamasi annos heti. Ota lääke aina ritonaviiriin 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 Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**  
HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Mylanin 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 darunaviirin 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 darunaviirihoito.

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, rintarauhasten suureneminen
- unihäiriöt, uneliaisuus, masennus, ahdistuneisuus, poikkeavat unet, heikentynyt seksuaalinen halukkuus.

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset (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 häiritsevät vaikutukset ovat tyypillisiä darunaviirin lääkeryhmään kuuluville HIV-lääkkeille. Näitä ovat

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

### **Häiritsevistä vaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Darunavir Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

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 Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Darunavir Mylan 600 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV5 toisella puolella.

Darunavir Mylan 600 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 30 ja 60 tablettia, ja muovipurkeissa, joissa on 30, 60 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

### **Valmistajat**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

### **Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

### **Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Darunavir Mylan 800 mg kalvopäällysteiset tabletit**

darunaviiri

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Darunavir Mylania
3. Miten Darunavir Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Darunavir Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Darunavir Mylan on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Darunavir Mylan on?**

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

##### **Mihin sitä käytetään?**

Darunaviiria 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).

Darunaviiria 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 otat Darunavir Mylania**

##### **Älä ota Darunavir Mylania**

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

##### **Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa**

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

| Lääke  | Käyttöaihe   |
|--|--|
| <i>Avanafiili</i>  | erektiohäiriöiden hoito  |
| <i>Astemitsoli</i> tai <i>terfenadiini</i>   | allergioiden hoito   |
| <i>Triatsolaami</i> ja <i>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 välimerenkuumeen hoito  |
| <i>Lurasidoni</i> , <i>pimotsidi</i> , <i>ketiapiini</i> tai <i>sertindoli</i>   | psykyenlääkkeitä   |
| <i>Torajyväalkaloidit</i> kuten <i>ergotamiini</i> , <i>dihydroergotamiini</i> , <i>ergonoviini</i> ja <i>metyyliergonoviini (metyyliergometriini)</i> | migreenin ja päänsäryn hoito   |
| <i>Amiodaroni</i> , <i>bepriidiili</i> , <i>dronedaroni</i> , <i>kinidiini</i> , <i>ranolatsiini</i>   | tiettyjen sydänhäiriöiden kuten rytmihäiriöiden hoito  |
| <i>Lovastatiini</i> , <i>simvastatiini</i> ja <i>lomitapidi</i>  | kolesterolia alentavia lääkkeitä   |
| <i>Rifampisiini</i>  | tiettyjen infektioiden kuten tuberkuloosin hoito   |
| <i>Lopinaviiri</i> /ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste  | Tämä HIV-lääke kuuluu Darunavir Mylanin kanssa samaan lääkeryhmään                                   |
| <i>Elbasviiri</i> /gratsopreviiri  | 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 darunaviiria yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Darunavir Mylania.

Darunaviiri 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.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi.

Darunaviiria käyttäville henkilöille voi ilmetä ihottumaa. Joskus ihottuma voi muuttua vaikeaksi tai mahdollisesti hengenvaaralliseksi. Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle kehittyy ihottumaa.

Darunaviiria 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. Lääkärisi saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä darunaviirin käytöstä.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on diabetes. Darunaviiri 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 infektioiden 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)**. Darunaviiri 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 yhteyttä lääkäriin.

### **Iäkkäät**

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

### **Lapset ja nuoret**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Darunavir Mylan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Tiettyjä lääkkeitä **ei saa käyttää samanaikaisesti** darunaviirin kanssa. Nämä luetellaan kohdassa 'Älä käytä Darunavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa'.

Darunaviiria voidaan useimmiten käyttää yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien HIV-lääkkeiden kanssa [koskee esim. käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (sekä nukleosidirakenteisia että muita), CCR5-estäjiä ja fuusionestäjiä]. Darunaviirin 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.

Darunaviirin vaikutukset voivat heikentyä, jos käytät jotakin seuraavista valmisteista. Kerro lääkärillesi, jos käytät

- *fenobarbitaalia, fenytoiinia* (kouristuskohtauksia estäviä lääkkeitä)
- *deksametasonia* (kortikosteroidi)
- *efavirensiä* (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).

Darunaviiri 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. Darunaviiri saattaa heikentää näiden lääkitysten tehoa. Jos käytät ehkäisyvalmisteita raskauden ehkäisyyn, muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan.
- *etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävää yhdistelmävalmistetta*. Darunaviiri saattaa lisätä drospirenoniin liittyvää kohonneen kaliumpitoisuuden riskiä.
- *atorvastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia* (kolesterolilääkkeitä). Lihaskovettumien riski saattaa suurentua. Lääkärisi päättää, mikä kolesterolilääkitys sopii parhaiten juuri sinulle.
- *klaritromysiiniä* (antibiootti)
- *siklosporiinia, everolimuusia, takrolimuusia, sirolimuusia* (immuunijärjestelmän vaimentamiseen tarkoitettuja lääkkeitä), sillä niiden hoitovaikutus tai haittavaikutukset saattavat voimistua. Lääkärisi tekee ehkä lisätutkimuksia.
- *kortikosteroideja, mukaan lukien beetametasonia, budesonidia, flutikasonia, mometasonia, prednisonia, triamsinolonina*. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, tulehduksellisten silmä-, nivel- ja lihassairauksien sekä muiden tulehduksellisten sairauksien hoitoon. Jos vaihtoehtoisia lääkkeitä ei voi käyttää, näitä lääkkeitä voidaan käyttää vasta lääkärin arvion jälkeen. Lääkärin on seurattava potilaan tilaa 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, tramadolina* (kivun hoitoon).

Joidenkin lääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa, sillä niiden samanaikainen käyttö darunaviirin kanssa saattaa vaikuttaa niiden tai darunaviirin hoitovaikutukseen tai haittavaikutuksiin. Kerro lääkäriillesi, 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)
- *karbamatsipiinia, klonatsepaamia* (kouristuskohtauksia estävä ja tiettyntyyppisten hermokipujen hoitoon käytettävä lääke)
- *kolkisiinia* (kihdin tai perinnöllisen välimerenkuumeen hoitoon)
- *bosentaania* (korkean keuhkoverenpaineen hoitoon)
- *buspironia, kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, injektioina annettavaa midatsolaamia, tsolpideemia* (rauhottavia lääkeaineita)
- *perfenatsiinia, risperidonia, tioridatsiinia* (psykiatristen sairauksien hoitoon)
- *metformiinia* (tyypin 2 diabeteksen hoitoon).

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

### **Darunavir Mylan ruuan ja juoman kanssa**

Ks. kohta 3 'Miten Darunavir Mylania otetaan'.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos olet raskaana tai imetät. Raskaana olevat tai imettävät äidit eivät saa käyttää darunaviiria, 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 darunaviirin käytön jälkeen.

Darunavir Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

## **3. Miten Darunavir Mylania otetaan**

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 darunaviirin 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 Mylan 800 mg:n tabletit on tarkoitettu otettavaksi vain kerran päivässä.

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

Tavanomainen darunaviiriannos on 800 mg (kaksi 400 mg:n darunaviiritablettia tai yksi 800 mg:n darunaviiritabletti) kerran vuorokaudessa.

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

### **Ohjeet aikuisille**

- Ota yksi 800 mg:n darunaviiritabletti kerran päivässä joka päivä samaan aikaan.
- Ota darunaviirin kanssa aina 150 mg kobisistaattia tai 100 mg ritonaviiria.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa.
- Nielaise tabletti jonkin nesteen kuten veden tai maidon kera.
- Ota muut samanaikaisesti darunaviirin ja kobisistaatin tai ritonaviirin kanssa käyttämäsi HIV-lääkkeet lääkärin ohjeen mukaan.

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

Annos on joko:

- 800 milligrammaa darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 150 milligramman kobisistaattiannoksen tai 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran vuorokaudessa.  
TAI

- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) 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 darunaviiriannos on 800 milligrammaa (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman 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 darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa kerran päivässä.
- TAI
- 600 milligrammaa darunaviiria (kaksi 300 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 600 milligramman darunaviiritabletti) 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 darunaviiria (kaksi 400 milligramman darunaviiritablettia tai yksi 800 milligramman darunaviiritabletti) kerran päivässä joka päivä samaan aikaan päivästä.
- Ota darunaviiri aina yhdessä 100 milligramman ritonaviiriannoksen kanssa.
- Ota darunaviiri ruoan kanssa.
- Niele tabletit nestein, kuten veden tai maidon, kanssa.
- Ota muut darunaviirin ja ritonaviirin kanssa yhdistelmänä käytettävät HIV-lääkkeesi lääkärin antaman ohjeen mukaan.

**Jos otat enemmän Darunavir Mylania kuin sinun pitäisi**

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan.

**Jos unohdat ottaa Darunavir Mylania**

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 Mylanin ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa**

HIV-lääkitys voi parantaa vointiasi. Älä lopeta Darunavir Mylanin 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 darunaviirin 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 darunaviirihoito.

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, makuuainin 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 darunaviirin 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Läpipainopakkaukset, joissa on muovia yhdellä puolella ja alumiinia toisella puolella: Älä säilytä yli 25 °C:ssä.

Läpipainopakkaukset, joissa on alumiinia molemmilla puolilla: Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Purkit: Käytä avattu pakkaus 90 päivän sisällä. Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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 Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on darunaviiri. Yksi tabletti sisältää 800 milligrammaa darunaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, krosppovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällysteen aineet ovat osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli ja talkki.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Darunavir Mylan 800 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, niiden sivut kaartuvat ja niissä on merkintä M toisella puolella ja DV8 toisella puolella.

Darunavir Mylan 800 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 30 tablettia, ja muovipurkeissa, joissa on 30, 60 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Ranska

**Valmistajat**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Unkari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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