

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVOTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d., 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Darunavir Krka d.d., 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Kollakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S1“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Pruunikaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S3“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 20 x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Darunavir Krka d.d. koos väikeses annuses ritonaviiriga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga patsientide raviks.

Darunavir Krka d.d. koos kobitsistaadiga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga täiskasvanute ja noorukite (12-aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg) raviks (vt lõik 4.2).

Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada sobivas annustamisskeemis HIV-1 infektsiooni ravis täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes:

- ei ole varem retroviirusvastast ravi (RVR) saanud (vt lõik 4.2).
- on RVR-i varem saanud, kuid kellel ei esine darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioone (DRV-RAM-e), kellel on HIV-1 RNA tase plasmas $< 100\,000$ koopiat/ml ning CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$. Otsustades ravi alustada darunaviiriga sellistel RVR-i varem saanud patsientidel, tuleb juhendada genotüübi määramisel saadud tulemustest (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist darunaviiriga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise toime võimendamiseks kasutatakse seda koos ritonaviiri või kobitsistaadiga. Darunaviiril võivad seega olla erinevad vastunäidustused ja soovitusel samal ajal kasutatavate ravimite suhtes, sõltuvalt sellest, kas selle toime tugevdamiseks kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Annustamine

Darunaviiri tuleb alati manustada suu kaudu koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne darunaviir-ravi alustamist tutvuda vastavalt kas kobitsistaadi või ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega. Kobitsistaat ei ole näidustatud kaks korda ööpäevas raviskeemis ega kasutamiseks alla 12-aastastel lastel kehakaaluga vähem kui 40 kg.

See ravimpreparaat on saadaval ainult õhukese polümeerikattega tablettidena ja ei sobi kasutamiseks patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama, nt väikesed lapsed. Selliste patsientide ravimiseks tuleb kontrollida teiste, sobivamate darunaviiri sisaldavate ravimvormide saadavust.

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatavad annustamisskeemid on järgmised:

- RVR-i varem saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)* ning kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\,000$ koopiat/ml ja $CD4^+$ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga. Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.
- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on soovitatav raviskeem 600 mg kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga. Vt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

RVR-i varem mittesaanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Soovitatav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased ja vanemad noorukid). Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel. Darunaviiriga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

RVR-i varem saanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Darunaviiriga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Soovitatav annustamisskeem on järgmine:

- Varem RVR-i saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)* ning kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\,000$ koopiat/ml ja $CD4^+$ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased ja vanemad noorukid). Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel. Darunaviiriga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.
- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on annustamisskeem kirjeldatud Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.

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

Soovitused vahelejäanud annuste korral

Patsientidele tuleb selgitada, et juhul kui darunaviiri ja/või kobitsistaadi või ritonaviiri annus on hilinenud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb võtta ettenähtud darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäanud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri poolestusajal kobitsistaadi või ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 24-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus darunaviiri annus koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut darunaviiri annust koos kobitsistaadi või ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamisel selles patsientide grupis on piiratud ja seetõttu tuleb darunaviiri selles vanusegrupis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksapuudulikkusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb darunaviiri kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksapuudulikkuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suurenedada ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsiendid ei tohi darunaviiri kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kobitsistaadi ei ole uuritud dialüüsi saaval patsientidel ja seega ei saa nendel patsientidel anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarset sekretsiooni ja võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse mõõdukat suurenemist ja kreatiniini kliirensi mõõdukat vähenemist. Seetõttu võib kreatiniini kliirensi kasutamine neerude eritusmahu hindamiseks olla eksitav. Kui mistahes ravimite (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipovoksiili) annuse kohandamine sõltub kreatiniini kliirensist, ei tohi seetõttu kobitsistaatravi darunaviiri farmakokineetilise võimendajana alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 70 ml/min.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Darunavir Krka d.d. ei tohi kasutada:

- alla 3-aastastel lastel ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ega
- alla 15 kg kaaluvatel patsientidel, sest selles populatsioonis ei ole piisaval arvul patsientidel annus kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

3...11-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg ei tohi Darunavir Krka d.d. 't koos kobitsistaadiga kasutada, sest nende laste puhul ei ole kasutatavat kobitsistaadi annust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Annustamissoovitused lastele vt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ajal ja sünnitusjärgselt ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. Darunaviiri/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid darunaviiri koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu omadused ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Samaaegne kasutamine mistahes järgmise ravimiga, kuna eeldatav on darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemine ning võimalik ravitoime kadumine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib kas ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kombinatsioonravim, mis sisaldab lopinaviiri/ritonaviiri (vt lõik 4.5).
- Tugevad CYP3A indutseerijad rifampitsiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid. Koosmanustamine vähendab eeldatavalt darunaviiri, ritonaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse teket (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kehtib kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta ja mitte ritonaviiriga võimendatud darunaviiri kohta:

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir. Samaaegne kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega on vastunäidustatud, sest see võib vähendada kobitsistaadi ja darunaviiri ekspositsiooni ning viia terapeutilise toime kadumiseni. Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviir inhibeerib nende toimeainete, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st, eritumist, mis põhjustab samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi selliste ravimitega, mille suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Need toimeaineid hõlmavad järgmisi ravimeid:

- alfusosiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegool;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);

- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5 parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- dabigatraan, tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhenditele.

Soovitav on regulaarselt kontrollida viroloogilist ravivastust. Viroloogilise vastuse vähesuse või puudumise tingimustes tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

Darunaviiri tuleb alati kasutada suukaudselt koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ning koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Enne ravi alustamist darunaviiriga tuleb seega vajaduse korral lugeda kobitsistaadi ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine rohkem kui lõigus 4.2 ettenähtud annus ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni ning seda ei soovitata. Kobitsistaadi või ritonaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

Darunaviir seondub valdavalt alfa₁-happelse glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada alfa₁-happelse glükoproteiiniga tugevalt seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid - annustamine üks kord ööpäevas

Raviskeemi darunaviir koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga üks kord ööpäevas ei tohi kasutada RVR-i varem saanud patsientidel, kellel esineb üks või rohkem darunaviiri resistentsusega kaasnev mutatsioon (DRV-RAM) või HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4⁺ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2). Selles populatsioonis ei ole uuritud teisi kombinatsioone optimeeritud foonravi skeemiga (OBR) kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kellel HIV-1 klad ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Lapsed

Darunaviiri ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunaviiri/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri madalat ekspositsiooni, kusjuures C_{min} tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline langus võib põhjustada viroloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga.

Eakad

Kuna darunaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik darunaviiri manustamisel eakatele patsientidele sagedamini esineva maksafunktsiooni languse ning kaasuvate haiguste või muu ravi saamise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb darunaviiri kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalu, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas darunaviiri/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviirita või raltegraviiri ilma darunaviirita (vt lõik 4.8).

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb darunaviiri kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

Darunaviiri kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvaltoimete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samasuguse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Enne darunaviiri koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravilese transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste darunaviiri koos kobitsistaadi või väikese annuse ritonaviiriga ravikuude jooksul.

Kui darunaviiri koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga ravi saavatel patsientidel esineb viitavaid tõendeid uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole darunaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on darunaviir raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad darunaviiri kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nende patsientide puhul anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks (vt lõik 4.2).

Kobitsistaat inhibeerib hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda tuleb arvestada, kui darunaviiri koos kobitsistaadiga manustatakse patsientidele, kellel hinnangulist kreatiniini kliirensit kasutatakse samal ajal manustatavate ravimite annuste kohandamiseks (vt lõik 4.2 ja kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata, kas samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi manustamine on seotud neerudepoolse kõrvaltoimete suurema tekkeriskiga kui raviskeemid, milles kasutatakse tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejookude (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada verejooksu ohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex* ja *herpes zosteri* aktiveerumist darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Mitmed koostoimete uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatavast annusest väiksemate annustega. Seega on võimalik, et mõju samaaegselt manustatavate ravimite toimele on alahinnatud, ning võimalik, et on näidustatud kliiniline jälgimine ravimi ohutuse suhtes. Täielik teave koostoimete kohta teiste ravimpreparaatidega on esitatud lõigus 4.5.

Farmakokineetilised võimendajad ja samal ajal kasutatavad ravimid

Darunaviiril on sõltuvalt võimendamisest, kas ritonaviiri või kobitsistaadiga, erinevad koostoimete profiilid:

- Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes: seetõttu on samaaegne darunaviiri/kobitsistaadi kasutamine tugevate CYP3A indutseerijatega vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja samaaegne kasutamine nõrkade kuni mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Darunaviir/ritonaviir ja darunaviir/kobitsistaat samaaegne kasutamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, rifampitsiiniga ja taimsete preparaatidega, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaadil indutseerivat toimet ensüümidele ega transportvalkudele (vt lõik 4.5). Kui võimendaja ritonaviir vahetatakse kobitsistaadi vastu, on ettevaatus vajalik darunaviiri/kobitsistaadiga teostatava esimese kahe raviläädala jooksul, eriti kui samal ajal manustatava mistahes ravimi annuseid on ritonaviiri kui võimendaja kasutamise ajal tiitritud või kohandatud. Mõnel juhul võib olla vajalik samal ajal manustatavate ravimite annuste vähendamine.

Efavirensi ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi. Vt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glikoproteiini (P-gp) tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimi koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Darunaviiri koostoimete profiil võib erineda sõltuvalt sellest, kas farmakopotentseerijana kasutatakse ritonaviiri või kobitsistaati. Darunaviiri ja teiste samal ajal manustatavate ravimite annustamissoovitused võivad erineda sõltuvalt sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõigud 4.3 ja 4.4), ning farmakopotentseerija vahetamisel ritonaviirilt kobitsistaadile on ravi esimesel korral vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana ritonaviir)

Darunaviiri ja ritonaviiri metaboliseeritakse CYP3A kaudu. Ravimid, mis indutseerivad CYP3A aktiivsust, võivad suurendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit, põhjustades nende ühendite ja darunaviiri väiksemat plasmakontsentratsiooni, ning tuua kaasa terapeutilise toime kadumise ja võimaliku resistentsuse tekke (vt lõigud 4.3 ja 4.4). CYP3A indutseerijad, mis on vastunäidustatud, hõlmavad rifampitsiini, naistepuna ja lopinaviiri.

Samaaegne darunaviiri ja ritonaviiri manustamine teiste ravimitega, mis inhibeervad CYP3A-d, võib vähendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit ning põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri suuremat plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A inhibeerijatega ei ole soovitatav ja vajalik on ettevaatus. Neid koostoimeid on kirjeldatud alljärgnevas koostoimete tabelis (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained, nagu klotrimasool).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (farmakoloogiliste omaduste võimendajana kobitsistaat)

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu ja samaaegne CYP3A indutseerijate manustamine võib seega põhjustada darunaviiri subterapeutilist plasma ekspositsiooni. Kobitsistaadiga

võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsioonile kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir: darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega (nt naistepuna, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine nõrkade või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, nevirapiin, flutikasoon ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt koostoimete tabelit allpool).

Samaaegseks manustamiseks koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega kehtivad samad soovitusel, sõltumata sellest, kas darunaviiri võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga (vt lõik ülalpool).

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A, CYP2D6 ja P-gp inhibiitorid. Darunaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine peamiselt CYP3A ja/või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate või P-gp poolt transporditavate ravimitega võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib nende terapeutiline toime tugevneda või pikeneda ning kõrvaltoimed sagedasemaks.

Darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi manustada koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A vahendusel, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmast, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tuleb darunaviiri võtta ainult koos farmakokineetilise võimendiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada väikeses annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimite koosmanustamise tulemusena võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitaksel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 transportereid ja samaaegne manustamine koos nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, statiinid ja bosentaan; vt alljärgnevast koostoimete tabelist) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mida võib mõjutada kobitsistaadiga võimendatud darunaviir

Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri soovitusel kehtivad ka kobitsistaadiga võimendatud darunaviirile CYP3A4, CYP2D6, P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide suhtes (vt vastunäidustused ja soovitusel, mis on toodud ülalpool lõigus). 150 mg kobitsistaati manustatuna koos

800 mg darunaviiriga võimendab darunaviiri farmakokineetilisi parameetreid ritonaviiriga võrreldavalt (vt lõik 5.2).

Erinevalt ritonaviirist ei indutseeri kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1-e. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Läbi on viidud mitmeid koostoime uuringuid (näidatud [#] abil allolevas tabelis), kus darunaviiri annused on olnud soovitatavatest väiksemad või on kasutatud erinevat annustamisskeemi (vt lõik 4.2 Annustamine). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise võimendajana on kasutatud ritonaviiri või kobitsistaati. Seetõttu võib darunaviiril, sõltuvalt sellest, kas seda võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga, olla erinevaid soovitusi samal ajal manustatavate ravimite suhtes. Tabelis toodud koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta. Kui ei ole näidatud teisiti, kehtivad samad soovitusel. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Darunaviiri/ ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusintervallil, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemiku 80...125% sees ($\leftrightarrow$), sellest allpool ($\downarrow$) või ülevalpool ($\uparrow$) [ei ole määratud kui „ND“ (*not determined*)].

Alljärgnevas tabelis on farmakokineetiline võimendaja täpsustatud, kui soovitusel erinevad. Kui soovitusel on darunaviiri võimendamisel väikeses annuses ritonaviiri või kobitsistaadiga samad, kasutatakse mõistet „võimendatud darunaviir“.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos darunaviiriga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitusel samaaegsel manustamisel
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
Intergrasitahela ülekande inhibiitorid		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC $\downarrow$ 22% dolutegraviiri C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegraviiri C_{max} $\downarrow$ 11% darunaviir $\leftrightarrow$ * * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Võimendatud darunaviiri ja dolutegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Võimendatud darunaviiri ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
Nukleo(s)üd-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC $\downarrow$ 9% didanosiooni C_{min} ND	Võimendatud darunaviiri ja didanosiooni võib kasutada ilma

	didanosini $C_{\max}$ ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri $C_{\min}$ ↔ darunaviiri $C_{\max}$ ↔	annust kohandamata. Didanosini tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast võimendatud darunaviiri andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas[‡]	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri $C_{\min}$ ↑ 37% tenofoviiri $C_{\max}$ ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri $C_{\min}$ ↑ 24% #darunaviiri $C_{\max}$ ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Võimendatud darunaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel. Darunaviir koos kobitsistaadiga vähendab kreatiini kliirensit. Vt lõik 4.4 kui kreatiini kliirensit kasutatakse tenofoviirdisoproksiili annuse kohandamiseks.
Emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos võimendatud darunaviiriga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad peamiselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimide nimetatud ravimite ning võimendatud darunaviiri vahel.	Võimendatud darunaviiri võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata. Darunaviir koos kobitsistaadiga vähendab kreatiini kliirensit. Vt lõik 4.4 kui kreatiini kliirensit kasutatakse emtritsitabiini või lamivudiini annuse kohandamiseks.
Mittenukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi $C_{\min}$ ↑ 17% efavirensi $C_{\max}$ ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri $C_{\min}$ ↓ 31% #darunaviiri $C_{\max}$ ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induksiooni tõttu)	Darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset $C_{\min}$. Kui efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4). Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini $C_{\min}$ ↓ 49% etraviriini $C_{\max}$ ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri $C_{\min}$ ↔ darunaviiri $C_{\max}$ ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole

		soovitav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C _{min} ↑ 52% atasanaviiri C _{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atasanaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata. Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.2).
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C _{min} ↑ 44% #darunaviiri C _{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas	Kasutades kombinatsioonis darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas. Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).
Sakvinaviir 1 000 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C _{min} ↓ 42% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% sakvinaviiri AUC ↓ 6% sakvinaviiri C _{min} ↓ 18% sakvinaviiri C _{max} ↓ 6% Sakvinaviir: võrreldi sakvinaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaviiriga. Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine

	sakvinaaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas	(vt lõik 4.5).
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos väikeses annuses ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C _{min} ↑ 23% lopinaviiri C _{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38% [‡] darunaviiri C _{min} ↓ 51% [‡] darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡]	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravis. Seega on vastunäidustatud võimendatud darunaviiri samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡] ei põhine annuse normaliseeritud väärtustel	
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos võimendatud darunaviiriga on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinedes suurendab darunaviir eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud darunaviir ja alfusosiini koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A poolt ja seega võib võimendatud darunaviir seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel darunaviiriga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik on jälgimine pikenenud ehk hilise respiratoorse depressiooni riski suhtes.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel võimendatud darunaviiriga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone. Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku	Digoksiini andmisel võimendatud darunaviir-ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav

	inhibeerimise tõttu)	algul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH- klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos darunaviiri/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel võimendatud darunaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Edoksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri ja nende antikoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurened antikoagulantide kontsentratsioon, mis võib põhjustada verejooksu riski suurenemist. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri kasutamine koos nende antikoagulantidega ei ole soovitatav.
Dabigatraan Tikagreloom	Ei ole uuritud. Samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga võib põhjustada dabigatraani või tikagreloomi ekspositsiooni olulist suurenemist.	Võimendatud darunaviiri ja dabigatraani või tikagreloomi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsioone plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos võimendatud darunaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel võimendatud darunaviiriga soovitatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTI-KONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega. Nende ravimite kasutamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida darunaviiri/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse darunaviiri/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%. Karbamasepiini kasutamine koos darunaviiri ja kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.2).
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud darunaviiriga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel.
Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔	Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi võimendatud darunaviiriga, jälgida reageerimist antidepressantidele.
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Vastupidi darunaviiri/ritonaviiri andmetele võib darunaviir/kobitsistaat suurendada nende antidepressantide plasmakontsentratsioone (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine). Võimendatud darunaviir ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui võimendatud darunaviiri manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	Ei ole uuritud. Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab koos kobitsistaadiga manustatud darunaviir tõenäoliselt metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Patsientide puhul, kes võtavad darunaviiri koos kobitsistaadiga, on soovitatav hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine (ei kehti, kui darunaviiri manustatakse koos ritonaviiriga).
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud.
SEENTEVASTASED RAVIMID		

Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suurened või väheneda, kui seda manustatakse koos darunaviiri ja kobitsistaadiga (CYP450 ensüümide inhibeerimine).	Vorikonasooli ei tohi kombineerida võimendatud darunaviiriga, välja arvatud juhul, kui kahju/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Vajalik on ettevaatus ja kiiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
Klotrimasool	Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos võimendatud darunaviiriga võib suurened darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmas. darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibitsioon)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi võimendatud darunaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja võimendatud darunaviiri kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C _{min} ↔ artemeeter C _{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C _{min} ↔ dihüdroartemesiniin C _{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C _{min} ↑ 126% lumefantriin C _{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C _{min} ↓ 13% darunaviir C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri kombinatsiooni arteemeteri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise	Rifapentiini ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

	ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induksioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes väikeses annuses ritonaviiriga manustatavate teiste proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	
Rifabutiin 150 mg üks kord ööpäeviti	rifabutiini AUC^{**} ↑ 55% rifabutiini C_{min}^{**} ↑ ND rifabutiini C_{max}^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C_{min} ↑ 68% darunaviiri C_{max} ↑ 39% ** rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-O-desatsetüülmetaboliit) Koostoimete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-O-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-O-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 4,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrreldavad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos darunaviiri ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli tärendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. Darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenu ekspositsioon Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas. Darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav.
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatinib Nilotinib Vincristiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud darunaviir nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad võimendatud darunaviiriga samaaegsel manustamisel suurene da ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest võimendatud darunaviiriga, on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja võimendatud darunaviiri kasutamine ei ole soovitatav.

ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud darunaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Sertindool	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine. Võimendatud darunaviiri ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
BEETABLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud darunaviir nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos võimendatud darunaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 mikrogrammi intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmal, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni suure süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmal ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad koos	Võimendatud darunaviir ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne manustamine võib suurendada süsteemsete kortikosteroidide toimete tekkeriski (sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine). Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.

	võimendatud darunaviiriga manustades suurened, põhjustades seerumi kortisoolikontsentratsiooni vähenemise.	
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis võimendatud darunaviiriga.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone (CYP3A induksioon)	Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes. Darunaviiri ja kobitsistaadi manustamine koos bosentaaniga ei ole soovitatav.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Võimendatud darunaviir võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Samaaegne võimendatud darunaviiri ja elbasviiri/grasopreviiri kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud darunaviir suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Naistepunaürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Naistepunaürt vähendab eeldatavasti darunaviiri või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP450 induksioon)	Võimendatud darunaviiri ei tohi kasutada samaaegselt naistepunaürti (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab naistepunaürti, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib naistepunaürdi kasutamise lõpetamisel suurened. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast naistepunaürdi kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos võimendatud darunaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiaid, sealhulgas rhabdomyolüüsi. Võimendatud darunaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini ≈5,5-10-kordne C _{min} ↑ atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos võimendatud darunaviiriga, on soovitatav alustada

	#darunaviir/ritonaviir atorvastatiini AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatiini C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatiini C _{min} ND ^Ω ^Ω darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja võimendatud darunaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal rosuvastatiini AUC ↑ 93% [§] rosuvastatiini C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatiini C _{min} ND [§] [§] darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui on vajalik rosuvastatiini ja võimendatud darunaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsiooni. (CYP3A inhibeeringine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin Sirolimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos võimendatud darunaviiriga suureneb nende immunosuppressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibitsioon)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Võimendatud darunaviiri ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUUAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24% Vastupidi võib darunaviir/kobitsistaat suurendada metadooni	Võimendatud darunaviiriga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni

	plasmakontsentratsioonid (vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte)	annuse kohandamine. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos võimendatud darunaviiriga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib oodata, et võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2DC ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etinüülöstradiol (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	drospirenooni AUC ↑ 58% ^ε drospirenooni C _{min} ND ^ε drospirenooni C _{max} ↑ 15% ^ε etinüülöstradioli AUC ↓ 30% ^ε etinüülöstradioli C _{min} ND ^ε etinüülöstradioli C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε koos darunaviiri/kobitsistaadiga	Darunaviiri samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisalduva ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etinüülöstradiol Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	etinüülöstradioli AUC ↓ 44% ^β etinüülöstradioli C _{min} ↓ 60% ^β etinüülöstradioli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos võimendatud darunaviiriga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegoon	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS-5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoime uuringus [#] , täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga.	Avanafiili ja võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt koos võimendatud darunaviiriga. Kui on näidustatud võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.
Pulmonaalse arteriaalse	Ei ole uuritud. Pulmonaalse	Sildenafili ohutut ja efektiivset

hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafil	arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafili samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga suurendada sildenafili või tadalafili kontsentratsiooni plasmas. (CYP3A inhibitsioon)	annust manustamiseks koos võimendatud darunaviiriga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafili samaaegselt võimendatud darunaviiriga.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem Midasolaam (suukaudne) Triasolaam	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A poolt. Manustamine koos võimendatud darunaviiriga võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni olulist suurenemist. Midasolaami parenteraalne manustamine koos võimendatud darunaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni olulist suurenemist. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmasisalduse suurenemisele.	Võimendatud darunaviiri ja nende rahustite/uinutite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väiksema annuse kasutamist. Võimendatud darunaviiri manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja asjakohase meditsiinilise abi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. Võimendatud darunaviiri manustamine triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).

† Darunaviiri ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-ga (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.

‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

Darunaviiri kasutamise kohta rasedatel toimest rasedusele ei ole piisavalt hästi kontrollitud uuringute andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga, tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud riskid.

Ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõik 5.2); see võib olla seotud suurenenud riskiga ravi ebaõnnestumiseks ja suurenenud riskiga HIV lapsele ülekandumiseks. Raseduse ajal ei tohi alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbiviidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust. Võimaliku HIV nakkuse ülekandumise ja kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnaga toidetaval imikul, tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks mingil tingimusel Darunavir Krka d.d.-ravi ajal last rinnaga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri mõjust viljakusele inimestel. Rottidel ei avaldanud darunaviir-ravi mõju paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Samas on mõnedel darunaviiri ja kobitsistaadi või väikest annust ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud peeringlust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise arendusprogrammi (n = 2613 ravi saanud isikut, kellel alustati darunaviiri/ritonaviiriga ravi annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas) jooksul esines 51,3% uuritavatest vähemalt üks kõrvaltoime. Üldine keskmine ravi kestus uuritavatel oli 95,3 nädalat. Kõige sagedasemateks kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadetena teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus,

müokardi-infarkt, immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürektsia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsides olid ohutusprofiilid sarnased nii darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravi mittesaanud uuritavate jaoks kui ka darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud uuritavate jaoks, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravi mittesaanud isikutel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus. 192. uuringunädalal tehtud analüüsides ei täheldatud mingeid uusi ohutuslaseid leide varem ravi mittesaanud isikutel, kelle ravikuuri keskmiseks kestuseks oli 162,5 nädalat, mille jooksul nad said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas.

III faasi darunaviiri/kobitsistaadi kliinilises uuringus GS-US-216-130 (n = 313 varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud isikut) koges 66,5% isikutest vähemalt ühte kõrvaltoimet. Keskmine ravi kestus oli 58,4 nädalat. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Rasked kõrvaltoimed on suhkurtüüpeet, (ravim) ülitundlikkus, immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, lööve ja oksendamine.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	herpes simplex
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus-ja toitumishäired</i>	
sage	diabetes mellitus, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdüpsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	insomnia
aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, ärevus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido

	vähenedmine
harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoesteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mälukahjustus, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertiigo
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenedamine, tahhükardia
harv	äge müokardi-infarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, kõha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamise, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunde kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastro-ösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, rõhatused, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keiliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erüteem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kseroderma
teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	

aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigese jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	püreeksia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatavus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, keeroos

Darunaviiri/kobitsistaadiga teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Esinemissagedus	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
aeg-ajalt	immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	anoreksia, suhkurdiabeet, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebanormaalsed unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamise, kõhuvalu, pingetunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	äge pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve, generaliseerunud lööve ning allergiline dermatiit)
sage	angioödeem, sügelus, urtikaaria
harv	ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
teadmata	toksiline epidermaalnekrolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	väsimus
aeg-ajalt	asteenia
<i>Uuringud</i>	
sage	kreatiniinisalduse suurenemine veres

* Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud darunaviiri/kobitsistaadi kliinilistes uuringutes, kuid neid on täheldatud ravi ajal darunaviiri/ritonaviiriga ja nende teket võib eeldada ka darunaviiri/kobitsistaadiga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes sageli esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel. Raske nahareaktsiooni juhtude kohta vt hoiatust lõigus 4.4. Üherühmalises uuringus, milles uuriti 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi samaaegset manustamist üks kord ööpäevas koos teiste retroviirusvastaste ainete, katkestas 2,2% patsientidest ravi lööbe tõttu.

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini darunaviiri/ritonaviiri+ raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviirita või ainult raltegraviiri ilma darunaviiri/ritonaviirita. Uurijate poolt ravimist tingituks hinnatud lööbed esinesid sarnase sagedusega. Ekspositsioonile kohandatud (igasuguse põhjusega) lööbe esinemissagedus oli vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 iga 100 patsiendiaasta (PA) kohta; ravimiga seotud lööbe korral oli see vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 iga 100 PA kohta. Kliinilistes uuringutes täheldatud lööbed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja need ei põhjustanud ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui need kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Verejooks hemofiiliaga patsientidel

On olnud teateid spontaansest verejooksust proteaasi inhibiitoreid kasutavate hemofiiliat põdevate patsientide puhul (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ritonaviiriga koosmanustatava darunaviiri ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi laste rühmi (vt lõik (5.1):

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 6...17-aastast ja vähemalt 20 kg kehakaaluga last, kes said darunaviiri tablette koos väikeses annuses ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 21 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 3...< 6-aastast ja 10...< 20 kg kehakaaluga last (16 osalejat kehakaaluga 15...< 20 kg), kes said darunaviiri suukaudset suspensiooni koos väikeses annuses ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 12 RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said darunaviiri tablette koos väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainete (vt lõik 5.1).

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Kobitsistaadiga koos manustatava darunaviiri ohutuse hindamine lastel hõlmas 12...< 18-aastaseid noorukeid kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda hinnati kliinilises uuringus GS-US-216-0128 (varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga, N = 7). Selle noorukitel läbi viidud uuringu ohutusanalüüs ei tuvastanud uusi ohutuslaseid probleeme lisaks darunaviiri ja kobitsistaadi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

Darunaviiri koos ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunud 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Darunaviiri, koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga, ägedast üleannustamisest inimestel on vähe andmeid. Tervetele vahatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenud ebasoodsaid toimeid.

Darunaviiri üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Darunaviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE10.

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor ($K_D 4,5 \times 10^{-12} M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhustumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioossete viiruspartiklite moodustumise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku $< 0,1$ kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni $> 100 \mu M$.

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* seleksioon metsikut tüüpi (*wild type*) HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23 kuni 50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2 kuni 4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

RVR-i varem saanud patsientide kliiniliste uuringute andmed (uuringu TITAN ja POWER 1, 2 ja 3 ning DUET 1 ja 2 uuringute koondanalüüs) näitas, et viroloogiline ravivastus vähenes darunaviiri manustamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga, kui ravieelselt esines 3 või enam RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC_{50} suurenevad muutusi kordades (FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

Viirused, mis isoleeriti patsientidelt, kellel darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi tulemuseks oli tagasilöögina viroloogiline ebaõnnestumine, ja mis olid ravieelselt tundlikud tipranaviiri suhtes, jäid enamikel juhtudel tipranaviiri suhtes tundlikuks ka pärast ravi.

Resistentse HIV-viiruse kujunemise väikseimat kiirust täheldati varem RVR-i mitte saanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri ja muu RVR kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul tulemusnäitaja korral uuringutes ARTEMIS, ODIN ja TITAN.

	ARTEMIS 192.nädal	ODIN 48.nädal		TITAN 48.nädal
	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=343	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=294	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N=296	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N=298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)

koguarv ^a , n (%)				
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	6/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritm HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel, välja arvatud uuringus TITAN (HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml)

^b IAS-USA loetelud

Vähesel määral täheldati HIV-1 viiruse resistentsuse teket RVR-i varem mittesaanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos teiste RVR-idega, ja varem RVRi saanud patsientidel, kellel ei esinenud darunaviiri RAM-e ja kes said darunaviiri/kobitsistaadi kombinatsiooni teiste RVR-idega. Alljärgnev tabel näitab HIV-1 proteaasi mutatsioonide teket ja resistentsust PI-de suhtes viroloogilistel ebaõnnestujatel uuringu GS-US-216-130 lõpus.

	GS-US-216-130 48.nädal	
	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N=295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N=18
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja mutatsioonide tekkimisega genotüübi anded ^b uuringu lõpus, n/N		
Esmased (peamised) PI mutatsioonid	0/8	1/7
PI RAM-id	2/8	1/7
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja PI-de suhtes resistentsust näitava fenotüübi andmed ^c , n/N		
HIV PI		
darunaviir	0/8	0/7
amprenaviir	0/8	0/7
atasanaviir	0/8	0/7
indinaviir	0/8	0/7
lopinaviir	0/8	0/7
sakvinaviir	0/8	0/7
tipranaviir	0/8	0/7

^a Viroloogiline ebaõnnestumine on defineeritud kui mitte kunagi allasurutud: kinnitatud HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine algtasemest ja ≥ 50 koopiat/ml 8.nädalaks; tagasilöök: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml millele järgneb kinnitatud HIV-1 RNA ≥

400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine nadiirist; katkestamised HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml viimasel külastusel

^b IAS-USA nimekirjad

^c GS-US216-130 ei olnud algtaseme fenotüüp kättesaadav

Ristuv resistentsus

Darunaviiri FC oli väiksem kui 10 90%-l kliinilistest isolaatidest (n = 3309), mis on resistentsed amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri ja/või tipranaviiri suhtes, mis näitab, et enamike PI-de suhtes resistentsed viirused on jätkuvalt tundlikud darunaviiri suhtes.

ARTEMIS-uuringus ilmnenud viroloogiliste ebaõnnestumiste puhul ei täheldatud ühtegi ristresistentsuse juhtu teiste proteaasiinhibiitoritega. Uuringus GS-US-216-130 ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste HIV PI-dega.

Kliinilised tulemused

Kobitsistaadi farmakokineetilist võimendusvõimet darunaviirile hinnati I faasi uuringus tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 800 mg darunaviiri kas koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunaviiri püsikontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid olid võrreldavad nii võimendatud kobitsistaadi kui ka ritonaviiriga. Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Täiskasvanud patsiendid

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raviskeemi efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud ja ravi varem saanud patsientidel

GS-US-216-130 on üherühmaline avatud III faasi uuring, milles hinnatakse darunaviiri ja sellega koos manustatava kobitsistaadi farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 313-l HIV-i nakkusega täiskasvanud patsiendil (295 varem ravi mittesaanud patsienti ja 18 varem ravi saanud patsienti). Need patsiendid said 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas koos uuri ja valitud foonravi raviskeemiga, mis sisaldas kahte aktiivset NRT-d.

Sellesse uuringusse kaasatud HIV-1 nakkusega patsientidel ei esinenud genotüübi sõeluuringus darunaviiri RAM-e ja plasmas oli HIV-1 RNA ≥ 1000 koopiat/ml. Alljärgnev tabel näitab uuringu GS-US-216-130 48. nädala efektiivsuse andmete analüüsi:

	GS-US-216-130		
48.nädala tulemused	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N=295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N=18	Kõik isikud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
keskmine HIV-1 RNA log muutus algtasemest (log ₁₀ copies/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemest ^b	+174	+102	+170

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimati tehtud läbivaatuse arvestuslik väärtus

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel

Tõendid üks kord ööpäevas võetava darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg tõhususe kohta põhinevad analüüsil, mis teostati 192 nädala andmete põhjal, mis pärinevad randomiseeritud, kontrollitud, avatud

III faasi *ARTEMIS*-uuringust, kus osalevad retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega patsiendid ja kus võrreldakse üks kord ööpäevas võetavat darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevase annusega (mida manustatakse päevas kas ühes või kahes osas). Mõlemas raviharus kasutati fikseeritud foonravina üks kord ööpäevas 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja üks kord ööpäevas 200 mg emtritsitabiini.

Alljärgnevas tabelis on esitatud *ARTEMIS*-uuringu 48 nädala ja 96 nädala analüüsist pärinevad tõhususe andmed:

ARTEMIS						
	48.nädal ^a			96.nädal ^b		
<i>Tulemusnäitajad</i>	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=343	lopinaviiri/ ritonaviiri 800/200 mg ööpäevas N=346	Ravi erinevus (95% CI erinevusest)	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=343	lopinaviiri/ ritonaviiri 800/200 mg ööpäevas N=346	Ravi erinevus (95% CI erinevusest)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c Kõik patsiendid	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Ravieelne HIV- RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Ravieelne HIV- RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Ravieelne CD4+ rakkude arv < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Ravieelne CD4+ rakkude arv ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtaasemega võrreldes (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Andmed põhinevad 48 nädala analüüsil

^b Andmed põhinevad 96 nädala analüüsil

^c Imputeerimine vastavalt TLOVR algoritmile

^d Vastavalt normaalsele lähendamisele ravivastuse osakaalu erinevusele

^e Mittelõpetanu on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0

Võrreldavat viroloogilist vastust darunaviiri/ritonaviiriravile, mis defineeriti kui nende patsientide osakaal, kelle plasmal HIV-1 RNA tase oli < 50 koopiat/ml, näidati (eelnevalt defineeritud 12% võrreldavuse määraga) nii ravikavatsuslikus (ITT) kui ka protokollijärgses (OP) populatsioonis 48 nädala analüüsis. Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus *ARTEMIS*. Need tulemused püsivad uuringus *ARTEMIS* stabiilsena kuni 192. uuringunädalani.

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas koos manustatud 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas efektiivsus RVR ravi saanud patsientidel

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annusega kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüsi aluseks on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-sid.

ODIN			
<i>Tulemused</i>	darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord	darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)

	ööpäevas + OBR N=294	ööpäevas + OBR N=296	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/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)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 klaadiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-26,3; 15,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	5 ^d (-25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähenemise piirväärtus) kui darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annuse kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on ≥ 100 000 koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on < 100 rakku x 10⁶/l (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B.

Lapsed

RVR-i varem mittesaanud lapsed vanuses 12... < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg
DIONE on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 12-l RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 12... < 18 aastat ning kehakaaluga vähemalt 40 kg. Need patsiendid said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs. - algväärtus.

DIONE	
48.nädala tulemused	darunaviir/ritonaviir N=12
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	14
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ viiruskoormuse vähenemine algväärtusest	100%

^a Arvestamine TLOVR algoritmi järgi.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: patsientidel, kes katkestasid ravi enneaegu, arvestati muutus = 0.

II/III faasi avatud uuringus GS-US-216-0128 hinnati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi (manustatud eraldi tablettidena) ja vähemalt 2 NRTI efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat 7 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud, viroloogilise supressiooniga noorukil kehakaaluga vähemalt 40 kg. Patsiendid said ravi stabiilse retroviirusvastase skeemi järgi (vähemalt 3 kuud), mis koosnes koos ritonaviiriga manustatavast darunaviirist kombinatsioonis 2 NRTI-ga. Ritonaviir asendati 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas ning patsiendid said jätkuvalt ravi darunaviiriga (N = 7) ja 2 NRTI-ga.

RVR-i varem saanud, viroloogilise supressiooniga noorukite viroloogilised tulemused	
48. nädalal	
GS-US-216-0128	
Tulemusnäitajad 48. nädalal	Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetkeseisu lähenemisviisi järgi	85,7% (6)
CD4+ rakkude protsentuaalse muutuse mediaan algväärtusest ^a	-61%
CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan algväärtusest ^b	-342 rakku/mm ³

^a Imputeerimata (jälgimisandmed).

RVR-i varem saanud täiskasvanutel ja lastel läbi viidud kliiniliste uuringute täiendavad tulemused on leitavad Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Kliinilises uuringus hinnati darunaviiri/ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis taustaviga 36 rasedal (18 kummaski rühmas) teise ja kolmanda trimestri ajal ning sünnitusjärgselt. Mõlemas rühmas säilis viroloogiline vastus kogu uuringu ajal. Ülekannet emalt lapsele ei tekkinud ühelgi imikul, kelle emad said sünnituse ajal retroviirusvastast ravi. Uuriti 31 naist. Võrreldes juba teadaoleva darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiiliga HIV-1 nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2) ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Darunaviiri farmakokineetilisi omadusi (koos kobitsistaadi või ritonaviiriga manustamisel) on hinnatud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel. HIV-1-infektsiooniga patsientidel oli darunaviiri ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Darunaviiri suurem ekspositsioon HIV-1-infektsiooniga patsientidel tervete uuritavatega võrreldes võib olla seletatav alfa₁-happelise glükoproteiini (AAG) suurema kontsentratsiooniga HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mille tulemuseks on darunaviiri suurem seondumine plasma AAG-ga ja seeläbi suurem plasmakontsentratsioon.

Darunaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. Kobitsistaat ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A, suurendades seeläbi märkimisväärselt darunaviiri plasmakontsentratsiooni.

Teabe saamiseks kobitsistaadi farmakokineetiliste omaduste kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul saabub tavaliselt 2,5 kuni 4,0 tunni jooksul.

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes umbes 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri

süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline biosaadavus kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb darunaviiri tablette võtta koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma alfa₁-happelise glükoproteiiniga.

Darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli tema jaotumise maht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine $\pm$ SD) samaaegsel 100 mg ritonaviiri manustamisel kaks korda ööpäevas.

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 vahendusel. ¹⁴C-märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist on suurema osa radioaktiivsuse näol plasmas tegemist muutumatul kujul toimeainega. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest metsikut tüüpi (*wild type*) HIV vastu.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ¹⁴C-darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatu kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi.

Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikeses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 74-l varem ravi saanud lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 14-l varem ravi saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15...< 20 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri kehakaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittesaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg annus üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg... < 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad darunaviiri/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva darunaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem mittesaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Koos 150 mg kobitsistaadiga manustatava 800 mg darunaviiri farmakokineetikat lastel on uuritud uuringus GS-US-216-0128 osalenud 7 noorukil vanuses 12...< 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg. Noorukite geomeetriline keskmine ekspositsioon (AUC_{τ}) oli darunaviiril sarnane ja kobitsistaadi puhul 19% suurenenud võrreldes ekspositsioonidega täiskasvanutel, kellele manustati 800 mg darunaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga uuringus GS-US-216-0130. Kobitsistaadi puhul täheldatud erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

	Täiskasvanud uuringus GS-US-216-0130, 24. nädal (viide) ^a Keskmine (%CV) GLSM	Noorukid uuringus GS-US-216-0128, 10. päev (test) ^b Keskmine (%CV) GLSM	GLSM suhe (90% CI) (test/viide)
N	60 ^c	7	
Darunaviiri farmakokineetika parameeter			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79...1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83...1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34...1,48)
Kobitsistaadi farmakokineetika parameeter			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95...1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00...1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51...3,22)

^a 24. nädala intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^b 10. päeva intensiivsed farmakokineetika andmed isikutelt, kes said 800 mg darunaviiri + 150 mg kobitsistaati.

^c AUC_{τ} ja C_{τ} : N = 59.

^d AUC_{τ} ja C_{τ} hindamiseks uuringus GS-US-216-0128 kasutati 24 tunni kontsentratsiooni asemel annustamiselset kontsentratsiooni (0 tundi).

^e C_{τ} GLSM väärtused uuringutes GS-US-216-0130 ja GS-US-216-0128 olid vastavalt N = 57 ja N = 5.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel (n = 12, vanus ≥ 65) uuritud vanusevahemikus 18...75 aastat (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Neerukahjustus

¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbiviidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, n = 20) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus darunaviiri manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; n = 8) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, n = 8) maksakahjustusega uuritavatel ilmnas, et darunaviiri plasmakontsentratsiooni olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks darunaviiri kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ekspositsioon 600/100 mg kaks korda ööpäevas ja 800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri ja ritonaviiri võtmise järel retroviirusvastases raviskeemis oli raseduse ajal üldiselt väiksem kui sünnitusjärgselt. Kuid seostumata darunaviiri (s.t aktiivse) farmakokineetilised parameetrid vähenesid raseduse ajal vähem kui sünnitusjärgselt, sest raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga, suurenes darunaviiri seostumata fraktsiooni osakaal.

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgselt			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=12) ^a	Raseduse kolmas trimester (n=12)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 AUC_{12h} jaoks

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgselt			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=17)	Raseduse kolmas trimester (n=15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised kogu darunaviiri C_{max}, AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 28%, 26% ja

26% madalamad kui sünnitusjärgselt. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid kogu darunaviiri C_{max} , AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 18% ja 16% madalamad ja 2% kõrgemad kui sünnitusjärgselt.

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised kogu darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 33%, 31% ja 30% madalamad kui sünnitusjärgselt. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 29%, 32% ja 50% madalamad kui sünnitusjärgselt.

Ravi 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviir/kobitsistaadi, olid keskmised individuaalsed kogu darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid kogu darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Kui ravi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Nende madalate ekspositsioonide põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktiooni tagajärjel (vt allpool).

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviir/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgselt

Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine $\pm$ standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=7)	Raseduse kolmas trimester (n=6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 $\pm$ 1616	4910 $\pm$ 970	7918 $\pm$ 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9879	99 613 $\pm$ 34 862
C_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1538 $\pm$ 1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal madalam, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsed ainult darunaviiriga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmneseid ainult darunaviirravi piiratud toimed. Näriistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Tähtsamat erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse trombotsüüti aja pikenemisega.

Muutusi täheldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuoliseatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmneseid darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähenenud mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks ekspositsioonide puhul, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbiviidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg/päevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad (AUC - 0,5 korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse

kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mõõduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23...26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5...11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23...50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtel ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induksiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgelt ekspositsioonil, mis võrdus inimese ekspositsiooniga või oli alla selle, täheldati neerude muutusi hiirtel (nefroosi) ja rottidel (kroonilist progresseeruvat nefropaatiat).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline seerias *in vitro* ja *in vivo* testides, kaasa arvatud Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning mikrotoomade testis hiirtel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Hüdroksüpropüültselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Silikoonitud mikrokristalliline tselluloos (mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid)

Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate:

Polü(vinüülakohol)

Makrogool

Titaandioksiid (E171)

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172) – ainult 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

HDPE pudel, laste- ja võltsimiskindla PP korgiga, sisaldab kuivatusainet.

- 30 tabletti: 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 60 tabletti: 2 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 90 tabletti: 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 180 tabletti: 6 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega.

800 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

HDPE pudel, laste- ja võltsimiskindla PP korgiga, sisaldab kuivatusainet.

- 30 tabletti: 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 90 tabletti: 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- 30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/001
- 60 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/002
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/003
- 180 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/004

800 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- 30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/009
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügihoa esmase väljastamise kuupäev: 18.jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d., 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžikaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S2“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 19,5 x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Darunavir Krka d.d. koos väikeses annuses ritonaviiriga on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooniga patsientide raviks (vt lõik 4.2).

Darunavir Krka d.d. 600 mg tablette võib kasutada sobivas annustamisskeemis (vt lõik 4.2):

- HIV-1 infektsiooni ravis varem retroviirusvastast ravi saanud täiskasvanutele, sh eelnevalt tugevat retroviirusvastast ravi saanud patsientidele.
- HIV-1 infektsiooni ravis vähemalt 3-aastastele ja vähemalt 15 kg kehakaaluga lastele.

Enne ravi alustamist darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb arvesse võtta patsiendi varasemaid raviskeeme ning erinevate ravimitega seotud mutatsioonide tüüpe. Darunaviiri kasutamisel tuleb juhinduda genotüübi või fenotüübi määramisel saadud tulemustest ning varasematest raviskeemidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist darunaviiriga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Annustamine

Darunaviiri tuleb alati manustada suu kaudu koos väikeses annuses ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne darunaviir-ravi alustamist tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Darunavir Krka d.d. 600 mg õhukese polümeerikattega tablette ei tohi purustada ega närida. See tugevus ei sobi kasutamiseks alla 600 mg annuste korral. Selle ravimpreparaadiga ei saa manustada kõiki vajalikke laste annuseid. Saadaval on teised, darunaviiri sisaldavad ravimvormid ja tugevused.

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annustamisskeem on 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Krka d.d. 600 mg tablette võib kasutada raviskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas loomiseks.

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

RVR-i varem mittesaanud patsientide annustamissoovitused vt Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

RVR-i varem mittesaanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Kehakaalul põhinev darunaviiri ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis.

Darunaviiri ja ritonaviiri soovitatav annus varem ravi mittesaanud lastele (3 kuni 17-aastased)^a	
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

RVR-i varem saanud lapsed (vanuses 3...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15 kg)

Tavaliselt soovitatakse darunaviiri võtta koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude antiretroviraalsete ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)* ning kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku x 10⁶/l, võib kasutada darunaviiri koos ritonaviiriga annustamisskeemi üks kord ööpäevas.

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

Darunaviiri ja sellega koos manustatava väikeses annoses ritonaviiri annus lastel põhineb kehakaalul ja need ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatavat annust (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas).

Darunaviiri ja ritonaviiri soovitatav annus varem ravi saanud lastele (3 kuni 17-aastased)^a		
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)	Annus (kaks korda ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	375 mg darunaviiri /50 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg darunaviiri /100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	450 mg darunaviiri /60 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg darunaviiri /100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	600 mg darunaviiri /100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

RVR-i varem saanud patsientidel on soovitatav HIV genotüübi määramine. Kuid kui HIV genotüübi määramine ei ole võimalik, soovitatakse HIV proteaasi inhibiitoreid varem mittesaanud lastele üks kord ööpäevas ja HIV proteaasi inhibiitoreid varem saanud lastele kaks korda ööpäevas darunaviiri/ritonaviiri annustamisskeemi.

Soovitused vahelejäädud annuste korral

Patsientidele tuleb selgitada, et juhul kui darunaviiri ja/või ritonaviiri annus on hilineanud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 6 tundi, tuleb võtta ettenähtud darunaviiri ja ritonaviiri annus koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 6 tundi, siis vahelejäädud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri 15-tunnisel poolestusajal ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 12-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus darunaviiri annus koos ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut darunaviiri annust koos ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamisel selles patsientide grupis on piiratud ja seetõttu tuleb darunaviiri selles vanusegrupis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb darunaviiri kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suureneda ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu ei tohi raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid darunaviiri kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Alla 15 kg kehakaaluga lastel ei tohi darunaviiri/ritonaviiri kasutada, sest selles vanuserühmas ei ole piisaval hulgal patsientidel annust määratud (vt lõik 5.1). Darunaviiri/ritonaviiri kasutamine alla 3-aastastel ei ole lubatud ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Kehakaalul põhinev darunaviiri ja ritonaviiri annustamisskeem on esitatud eespoololevates tabelites.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ajal ja sünnitusjärgselt ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. Darunaviiri/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu omadused ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Rifampitsiini kombinatsioon darunaviiri ja samaaegselt manustatava väikeses annuses ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine kombinatsioonravimiga, mis sisaldab lopinaviiri/ritonaviiri (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega (vt lõik 4.5).

Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos toimeainetega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Neid toimeaineid sisaldavad nt:

- alfusosiin;

- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegool;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5 parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- dabigatraan, tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhenditele.

Soovitav on regulaarselt kontrollida viroloogilist ravivastust. Viroloogilise vastuse vähesuse või puudumise tingimustes tuleb läbi viia resistentsuse uuring.

Darunaviiri tuleb alati anda suukaudselt koos väikeses annuses ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb enne darunaviiriga ravi alustamist lugeda vastavat ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine rohkem kui lõigus 4.2 ettenähtud annus ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni. Ritonaviiri annust ei ole soovitatav muuta.

Darunaviir seondub valdavalt alfa₁-happelse glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada alfa₁-happelse glükoproteiiniga tugevalt seonduvate ravimite väljatõrjumist nende sidumiskohtadest (vt lõik 4.5).

RVR-i varem saanud patsiendid - annustamine üks kord ööpäevas

Raviskeemi darunaviir koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga üks kord ööpäevas ei tohi kasutada RVR-i varem saanud patsientidel, kellel esineb üks või rohkem darunaviiri resistentsusega kaasnev mutatsioon (DRV-RAM) või HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4⁺ rakkude hulk < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2). Selles populatsioonis ei ole uuritud muid kombinatsioone optimeeritud foonravi skeemiga (OBR) kui ≥ 2 NRTI-d. Andmed patsientide kohta, kellel HIV-1 klad ei ole B, on piiratud (vt lõik 5.1).

Lapsed

Darunaviiri ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunaviiri/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eakad

Kuna darunaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik darunaviiri manustamisel eakatele patsientidele sagedamini esineva maksafunktsiooni languse ning kaasuvate haiguste või muu ravi saamise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb darunaviiri kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia. Lööve esines sagedamini varem ravi saanud patsientidel, kelle raviskeem sisaldas darunaviiri/ritonaviiri + raltegraviiri võrreldes patsientidega, kes said darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviirita või raltegraviiri ilma darunaviirita (vt lõik 4.8).

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb darunaviiri kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

Darunaviiri kasutamisel on teatatud ravimindutseeritud hepatiidist (nt äge hepatiit, tsütolüütiline hepatiit). Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati hepatiidist 0,5% patsientidest, kes said retroviirusvastast ravi darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga. Olemasoleva maksafunktsiooni kahjustusega, sh kroonilise aktiivse B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni kõrvalekallete, sh raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Enne ravi alustamist darunaviiri/ritonaviiriga tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste, darunaviiri/ritonaviiriga teostatava, ravikuude jooksul.

Kui darunaviiri/ritonaviiriga ravi saavatel patsientidel esineb viitavaid tõendeid uuele maksafunktsiooni kahjustusele või olemasoleva halvenemisele (sh kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või sümptomid nagu väsimus, isutus, iiveldus, ikterus, uriini värvumine tumedaks, maksaapiirkonna hellus, hepatomegalia), tuleb viivitamatult kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole darunaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on darunaviir raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad darunaviiri kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada verejooksu ohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kauglearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviiruse vastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex*i ja *herpes zosteri* aktiveerumist darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktiivsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Soovituslikust madalama darunaviiri annusega on läbiviidud mitmeid koostoimeuuringuid. Seega võivad koosmanustatud ravimite toimed olla alahinnatud ning ohutuse kliiniline monitooring näidustatud. Täielik informatsioon koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

Efavirensi ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes said raviks kolhitsiini ja CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) tugevaid inhibiitoreid, on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimi koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A, CYP2D6 ja P-gp inhibiitorid. Darunaviiri/ritonaviiri manustamine koos peamiselt CYP3A ja/või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate või P-gp poolt transporditavate ravimitega võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib nende terapeutiline toime tugevneda või pikeneda ning kõrvaltoimed sagedeneda.

Võimendatud darunaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A vahendusel, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi manustada koos ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ja mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (kitsas terapeutiline indeks) (vt lõik 4.3).

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tuleb darunaviiri tablette võtta ainult koos väikeses annuses ritonaviiri kui farmakokineetilise võimendiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada väikeses annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolool) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri manustamisel koos peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimitega võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitakseel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini transportereid OATP1B1 ja OATP1B3 ja samaaegne manustamine koos nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt dabigatraaneteksilaat, digeksiin, statiinid ja bosentaan; vt alljärgnevast koostoimete tabelist) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/ritonaviiri toimet

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A kaudu metaboliseeritavad. Ravimite puhul, mis suurendavad CYP3A aktiivsust, võib eeldada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi tõusu, mis omakorda põhjustab darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist (nt rifampitsiin, naistepunaürt, lopinaviir). Darunaviiri ja ritonaviiri manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi langust ning viia darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (nt indinaviir, süsteemsed asooli tüüpi seenevastased ained nagu klotrimasool). Koostoimeid on kirjeldatud allolevas koostoimete tabelis.

Koostoimete tabel

Darunaviiri/ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusintervallil, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemiku 80...125% sees (↔), sellest allpool (↓) või ülevalpool (↑) [ei ole määratud kui „ND“ (*not determined*)].

Läbi on viidud mitmeid koostoime uuringuid (näidatud # abil allolevas tabelis), kus darunaviiri annused on olnud soovitatavatest väiksemad või on kasutatud erinevat annustamisskeemi (vt lõik 4.2 Annustamine). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos darunaviiriga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused samaaegsel manustamisel
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
Intergrasiahela ülekande inhibiitorid		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC ↓ 22% dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38% dolutegraviiri C _{max} ↓ 11% darunaviir ↔* * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos dolutegraviiriga kasutada annust kohandamata.
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Pragusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Darunaviiri võib koos ritonaviiri ja raltegraviiri väikeste annustega kasutada annust kohandamata.
Nukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiini AUC ↓ 9% didanosiini C _{min} ND didanosiini C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja didanosiiniga võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiini tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast darunaviiri/ritonaviiri andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel.
Emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata.

	koostoimeid nimetatud ravimite ning darunaviiri ja koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiri vahel.	
Mittenukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C_{min} ↑ 17% efavirensi C_{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C_{min} ↓ 31% #darunaviiri C_{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	Darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C_{min} ↓ 49% etraviriini C_{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C_{min} ↔ darunaviiri C_{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata.
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C_{min} ↑ 47% nevirapiini C_{max} ↑ 18% #darunaviiri: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C_{min} ↑ 178% rilpiviriini C_{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 11% darunaviiri C_{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C_{min} ↑ 52% atasanaviiri C_{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↔ #darunaviiri C_{max} ↔ Atasanaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata.

	ööpäevas.	
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C _{min} ↑ 44% #darunaviiri C _{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas	Kasutades kombinatsioonis darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas.
Sakvinaviir 1 000 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C _{min} ↓ 42% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% sakvinaviiri AUC ↓ 6% sakvinaviiri C _{min} ↓ 18% sakvinaviiri C _{max} ↓ 6% Sakvinaviir: võrreldi sakvinaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs sakvinaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaviiriga.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos väikeses annuses ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C _{min} ↑ 23% lopinaviiri C _{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38% [‡] darunaviiri C _{min} ↓ 51% [‡] darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡]	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravis. Seega on vastunäidustatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21% [‡] ei põhine annuse normaliseeritud väärtustel	
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos darunaviiri ning ritonaviiri väikese annusega on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinedes	Darunaviiri ja väikeses annuses

	suurendab darunaviir eeldatavalt alfososiini plasmakontsentratsioone (CYP3A inhibeerimine).	ritonaviiri ning alfososiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A poolt ja seega võib darunaviir koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel darunaviiri ja väikese annuses ritonaviiriga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik võib olla pikenenud või viivitatud respiratoorse depressiooni riski jälgimine.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepridiil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikese annuses ritonaviiriga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav järgida terapeutilisi kontsentratsioone. Darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri kasutamine koos amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel darunaviir/ritonaviiriga ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav algul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH- klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos darunaviiri/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel darunaviiri ja samaaegselt manustatava väikese annuses ritonaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Edoksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Darunaviiri ja nende antikoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurened antikoagulantide kontsentratsioon, mis võib põhjustada verejooksu riski suurenemist. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri kasutamine koos nende antikoagulantidega ei ole soovitatav.
Dabigatraan	Ei ole uuritud. Samaaegne	Võimendatud darunaviiri ja

Tikagreloor	manustamine võimendatud darunaviiriga võib põhjustada dabigatraani või tikagreloori ekspositsiooni olulist suurenemist.	dabigatraani või tikagrelooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsioone plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid. CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel darunaviiri ja koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiriga soovitatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega.
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C_{min} ↑ 54% karbamasepiini C_{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 15% darunaviiri C_{max} ↔	Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida darunaviiri/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse darunaviiri/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%.
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C_{min} ↓ 37% paroksetiini C_{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↔ #darunaviiri C_{max} ↔	Kui antidepressante manustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel.
Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C_{min} ↓ 49%	Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad

Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	sertraliini C_{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↓ 6% #darunaviiri C_{max} ↔ Darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri ning nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, jälgida reageerimist antidepressantidele. Kui darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud.
SEENTEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Vorikonasooli ei tohi kombineerida darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool	Ei ole uuritud. Darunaviir võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsioone (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kiiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
Klotrimasool	Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos darunaviiri ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmas. darunaviiri AUC_{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine).	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiin koos darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C_{min} ↔ artemeeter C_{max} ↓ 18%	Darunaviiri kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata;

tunni järel	dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C_{min} ↔ dihüdroartemesiniin C_{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C_{min} ↑ 126% lumefantriin C_{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C_{min} ↓ 13% darunaviir C_{max} ↔	sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induksioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes väikeses annuses ritonaviiriga manustatavate teiste proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini kombinatsioon darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	rifabutiini AUC** ↑ 55% rifabutiini C_{min} ** ↑ ND rifabutiini C_{max} ** ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C_{min} ↑ 68% darunaviiri C_{max} ↑ 39% ** rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-O-desatsetüülmetaboliit) Koostoimete duringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-O- desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-O- desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos darunaviiri ja 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	Darunaviiri ja samaaegselt manustatava ritonaviiriga kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. Darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas.

ANTINEOPLASTILISED RAVIMID

Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab darunaviir nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga samaaegsel manustamisel suureneda ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav.
--	---	--

ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID

Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine).	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Sertindool	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine. Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

BEETABLOKAATORID

Karvedilool Metoprolool Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab darunaviir nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Darunaviiri ja beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
--	--	--

KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID

Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Darunaviiri manustamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga võib oodata kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsiooni suurenemist plasmal. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
---	--	---

KORTIKOSTEROIDID

Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 mikrogrammi intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmal, samal ajal kui endogeense kortisooli tase	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroidide (kõik manustamisteed) samaaegne manustamine võib suurendada süsteemsete kortikosteroidide toimete tekkeriski (sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine).
---	---	---

	väheneb ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni suure süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga manustades suurened, põhjustades seerumi kortisoolikontsentratsiooni vähenemise.	Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riske. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induktioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis darunaviiri ja väikese annuses ritonaviiriga.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP3A induktioon)	Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/ pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud darunaviir suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Naistepunaürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Naistepunaürt vähendab eeldatavasti darunaviiri ja ritonaviiri sisaldust plasmas. (CYP450 induktioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada samaaegselt naistepunaürti (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui

		patsient juba võtab naistepunaürti, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib naistepunaürdi kasutamise lõpetamisel suurendada. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast naistepunaürdi kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiaid, sealhulgas rhabdomyolüüsi. Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini ≈5,5-10-kordne C _{min} ↑ atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑ # darunaviir/ritonaviir	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [†] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [†] [†] piiratud arvul inimestel täheldati kuni viiekordset suurendamist	Kui on vajalik pravastatiini ja darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal	Kui on vajalik rosuvastatiini ja darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C _{min} ↔ # darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga suureneb nende	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas.

Everoliimus	immuunsuppressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibitsioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24%	Darunaviiri/ritonaviiriga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib ritonaviiri ane vahetuse induktsiooni tõttu pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni suurem annus. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↓ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos darunaviiri/ritonaviiriga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etüüülöstradiol (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	Ei ole uuritud darunaviiri/ritonaviiriga.	Darunaviiri samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etüüülöstradiol Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	etüüülöstradioli AUC ↓ 44% ^β etüüülöstradioli C _{min} ↓ 62% ^β etüüülöstradioli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogene

		hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegeool	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos naloksegeooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS-5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafiil Vardenafiil	Koostoime uuringus [#] , täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.	Avanafiili ja darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga. Kui on näidustatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafiili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.
Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafiil	Ei ole uuritud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafiili samaaegne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga suurendada sildenafili või tadalafiili kontsentratsiooni plasmal (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafili ohutut ja efektiivset annust manustamiseks koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafiili samaaegselt darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne)	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A poolt. Manustamine koos darunaviiri/ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu.	Darunaviiri manustamisel koos nende rahustite/uinutitega on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väiksema annuse kasutamist.

Zolpideem		Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja kohase meditsiinilise abi hingamise depressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
Midasolaam (suukaudne) Triasolaam	Midasolaami parenteraalne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni olulist suurenemist. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmataseme tõusule.	Darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiri manustamine koos triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).

† Darunaviiri ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-ga (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.

‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

Darunaviiri kasutamise kohta rasedatel toimest rasedusele ei ole piisavalt hästi kontrollitud uuringute andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud otsest kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitamisele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbiviidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust. Võimaliku HIV nakkuse ülekandumise ja kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnaga toidetavatel imikutel, tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks mingil tingimusel ravi ajal Darunavir Krka d.d. 'ga last rinnaga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed darunaviiri mõjust viljakusele inimestel. Rottidel ei avaldanud darunaviir-ravi mõju paaritumisele või viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas on mõnedel darunaviiri ja väikest annust ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud peeringlust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise arendusprogrammi (n = 2613 ravi saanud isikut, kellel alustati darunaviiri/ritonaviiriga ravi annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas) jooksul esines 51,3% uuritavatest vähemalt üks kõrvaltoime. Üldine keskmine ravi kestus uuritavatel oli 95,3 nädalat. Kõige sagedasemateks kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadetenähtude teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus, iiveldus, lööve, peavalu ja oksendamine. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus, müokardi-infarkt, immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, trombotsütopeenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja püreesia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsides olid ohutusprofiilid sarnased nii darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamisel varem ravi mittesaanud uuritavate jaoks kui ka darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel varem ravi saanud uuritavate jaoks, välja arvatud iivelduse osas, mida esines sagedamini varem ravi mittesaanud isikutel. See oli kerge intensiivsusega iiveldus. 192. uuringunädalal tehtud analüüsides ei täheldatud mingeid uusi ohutuslaseid leide varem ravi mittesaanud isikutel, kelle ravikuuri keskmiseks kestuseks oli 162,5 nädalat, mille jooksul nad said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas.

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	herpes simplex
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus-ja toitumishäired</i>	

sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdipsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	insomnia
aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, ärevus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasus seisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoesteesia, düspepsia, tähelepanuhäire, mälukahjustus, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, aneetia, rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertigo
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	müokardinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
harv	äge müokardi-infarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastro-ösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, rõhatused, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keiliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne,

aeg-ajalt	erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
harv	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erüteem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
teadmata	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeetilihaste jäikus, artriit, liigete jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	erektsioonihäired, eimekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	pürekia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatavus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Kliinilistes uuringutes oli lööve enamasti kerge kuni mõõdukas, esinedes sageli esimese nelja ravinädala jooksul ja lahenedes ravi jätkumisel. Raske nahareaktsiooni juhtude kohta vt hoiatust lõigus 4.4.

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini darunaviiri/ritonaviiri + raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviiritä või ainult raltegraviiri ilma darunaviiritä/ritonaviiritä. Uurijate poolt ravimist tingituks hinnatud lööbed esinesid sarnase sagedusega. Ekspositsioonile kohandatud (igasuguse põhjusega) lööbe esinemissagedus oli vastavalt 10,9, 4,2 ja 3,8 iga 100 patsiendiaasta (PA) kohta; ravimiga seotud lööbe korral oli see vastavalt 2,4, 1,1 ja 2,3 iga 100 PA kohta. Kliinilistes uuringutes täheldatud lööbed olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja need ei põhjustanud ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kaugelearenenud HIV haigusega või pikka aega retroviirusvastast kombinatsioonravi saanud patsientidel. Selle kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Verejooks hemofiiliaga patsientidel

On olnud teateid spontaanselt verejooksust proteaasi inhibiitoreid kasutavate hemofiiliat põdevate patsientide puhul (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi laste rühmi (vt lõik 5.1):

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 6...17-aastast ja vähemalt 20 kg kehakaaluga last, kes said darunaviiri tablette koos väikeses annuses ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 21 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga 3...< 6-aastast ja 10...< 20 kg kehakaaluga last (16 osalejat kehakaaluga 15...< 20 kg), kes said darunaviiri suukaudset suspensiooni koos väikeses annuses ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 12 RVR-i varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said darunaviiri tablette koos väikese annuse ritonaviiriga üks kord ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.1).

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

Darunaviiri koos ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunud 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside tõus ravi käigus tõenäolisem kui neil, kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Darunaviiri, koos väikeses annuses ritonaviiriga, ägedast üleannustamisest inimestel on vähe andmeid. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga ilma, et oleks ilmnenu ebasoodsaid toimeid.

Darunaviiri üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Darunaviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE10.

Toimemehhanism

Darunaviir on HIV-1 proteaasi dimerisatsiooni ja katalüütilise aktiivsuse inhibiitor ($K_D 4,5 \times 10^{-12} M$). Ta inhibeerib selektiivselt HIV poolt kodeeritud Gag-Pol polüproteiinide lõhustumist viirusega infitseeritud rakkudes, hoides seeläbi ära küpsete infektsioosete viiruspartiklite moodustumise.

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC_{50} väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku < 0,1 kuni 4,3 nM.

Need EC_{50} väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 μM kuni > 100 μM .

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi (*wild type*) HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2...4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

RVR-i varem saanud patsientide kliiniliste uuringute andmed (uuringu *TITAN* ja *POWER* 1, 2 ja 3 ning *DUET* 1 ja 2 uuringute koondanalüüs) näitas, et viroloogiline ravivastus vähenes darunaviiri manustamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga, kui ravieelselt esines 3 või enam RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC_{50} suurenevat muutust kordades (FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alamise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

Viirused, mis isoleeriti patsientidelt, kellel darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi tulemuseks oli tagasilöögina viroloogiline ebaõnnestumine, ja mis olid ravieelselt tundlikud tipranaviiri suhtes, jäid enamikel juhtudel tipranaviiri suhtes tundlikuks ka pärast ravi.

Resistentse HI-viiruse kujunemise väikseimat kiirust täheldati varem RVR-i mitte saanud patsientidel, keda raviti esmakordselt darunaviiri ja muu RVR kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes viroloogilise ebaõnnestumise puhul tulemusnäitaja korral uuringutes *ARTEMIS*, *ODIN* ja *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN	TITAN
--	---------	------	-------

	192.nädal	48.nädal		48.nädal
	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=343	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas N=294	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N=296	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas N=298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR mitte-VF tsenseeritud algoritm HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel, välja arvatud uuringus *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 koopiat/ml)

^b IAS-USA loetelud

Ristuv resistentsus

Darunaviiri FC oli väiksem kui 10-90%-l kliinilistest isolaatidest (n = 3309), mis on resistentsed amprenaviiri, atasanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri ja/või tipranaviiri suhtes, mis näitab, et enamike PI-de suhtes resistentsed viirused on jätkuvalt tundlikud darunaviiri suhtes.

Uuringus *ARTEMIS* ei täheldatud viroloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste PI-dega.

Kliinilised tulemused

Täiskasvanud patsiendid

Kliiniliste uuringute tulemused RVR varem mitte saanud täiskasvanud patsientide kohta leiati Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

600 mg darunaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas efektiivsus varem RVR-i saanud patsientidel

Darunaviiri koos ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsuse tulemused varem RVR-i saanud patsientidel põhinevad III faasi kliinilise uuringu *TITAN* (varem RVR-i saanud patsiendid, keda ei ole varem lopinaviiriga ravitud) 96 nädala analüüsil, III faasi uuringu *ODIN* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel puudusid DRV-RAM-id) 48 nädala analüüsil ning IIb faasi kliiniliste uuringute *POWER 1* ja *2* (varem RVR-i saanud patsiendid, kellel on tugev resistentsus proteaasi inhibiitorite suhtes) 96 nädala andmete analüüsil.

TITAN on randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi kliiniline uuring, kus võrreldakse darunaviiri koos ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) vs. lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks korda ööpäevas) HIV-1 infektsiooniga varem RVR-i saanud täiskasvanud patsientidel, keda varem ei ole lopinaviiriga ravitud. Mõlemas rühmas kasutati optimeeritud foonravi (*optimised background regimen*, OBR), mis sisaldas vähemalt kahte retroviirusvastast preparaati (NRTId koos NNRTidega või ilma).

Alljärgnevas tabelis on toodud uuringu **TITAN** 48 nädala analüüsi efektiivsuse andmed.

TITAN			
Tulemused	darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N=298	lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N=297	Ravi erinevus (95% erinevuse usaldusintervall)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ rakkude keskmine muutus algväärtusest (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Vastavalt TLOVR algoritmile

^b Põhineb ravivastuse (%) erinevuste normaalsel lähendamisel

^c NC = F

48. nädalal demonstreeriti nii ITT kui OP populatsioonis eelnevalt defineeritud 12% samaväärsuse määra juures darunaviiri/ritonaviirravi viroloogilise vastuse samaväärsust (patsientide protsent, kellel oli plasma HIV-1 RNA tase < 400 ja < 50 koopiat/ml). Need tulemused kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus **TITAN**, kus 60,4% darunaviiri/ritonaviiri haru patsientidest oli HIV-1 RNA tase 96. nädalal < 50 koopiat/ml võrreldes 55,2% lopinaviiri/ritonaviiri haru [erinevus: 5,2%, 95% usaldusvahemik (-2,8...13,1)].

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annusega kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (S, V11L, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml. Efektiivsuse analüüsi aluseks on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-sid.

ODIN			
Tulemused	darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N=294	darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N=296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/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)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 kladidiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)

Tüüp C Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

^c Klaadid A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annuse kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on ≥ 100 000 koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on < 100 rakku x 10⁶/l (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B.

POWER 1 ja POWER 2 on randomiseeritud kontrollitud uuringud, milles võrreldakse darunaviiri koos ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kontrollgrupiga, kus manustatakse uurija poolt valitud PI(de) raviskeemi HIV-1-infektsiooniga patsientidele, kellel oli eelnevalt viroloogiliselt ebaõnnestunud enam kui üks PI-d sisaldav raviskeem. Molemas uuringus kasutati OBR, mis sisaldas vähemalt 2 NRTId koos enfuvirtiidiga (ENF) või ilma.

Alljärgnevas tabelis on toodud **POWER 1** ja **POWER 2** koondatud uuringute 48 nädala ja 96 nädala analüüsides efektiivsuse andmed.

POWER 1 and POWER 2 koondandmed						
	48.nädal			96.nädal		
Tulemusnäitajad	darunaviiri / ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas n=131	Kontroll n=124	Ravi erinevus	darunaviiri / ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas n=131	Kontroll n=124	Ravi erinevus
HIV RNA < 50 koopiat/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Väärtused arvestatud TLOVR algoritmi alusel

^b Viimane edasikantud väärtus (Last Observation Carried Forward, LOCF)

^c 95% usaldusintervall.

POWER uuringute käigus saadud 96-nädalase ravi analüüsiandmed näitavad retroviiruse vastast toimet ja immunoloogilist kasu.

59 ravivastusega patsientide seast, kellel ilmnis täielik viiruse supressioon (< 50 koopiat/ml) 48. nädalal, säilis 96. nädalaks ravivastus 47 patsiendil (80% ravivastusega uuritavatest 48.nädalal).

Ravieelne genotüüp või fenotüüp ja viroloogiline ravivastus

Näidati, et ravieelne genotüüp ja darunaviiri FC (muutus tundlikkuses võrreldes referentsiga) olid viroloogilise tulemuse ennustavaks faktoriks.

Ravivastusega patsientide osakaal (%) (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) darunaviirile koos ritonaviiriga 600/100 mg kaks korda ööpäevas vastavalt ravieelsele genotüübile^a, ravieelsele darunaviiri FC-le ja enfuvirtiidi (ENF) kasutusele: Ravitulemused POWER ja DUET uuringute alusel.

Ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24.ravinädalal) %, n/N	Ravieelsete mutatsioonide arv ^a				Ravieelne DRV FC ^b			
	Kõik vahemikud	0...2	3	≥ 4	Kõik vahemikud	≤ 10	10...40	> 40
Kõik patsiendid	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patsiendid, kes ei ole varem ENF kasutanud või ei kasuta esmakordselt ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patsiendid, kes kasutasid ENF esmakordselt ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Mutatsioonide arv darunaviiri/ritonaviiri ravivastuse vähenemisega seotud mutatsioonide loetelust (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V or L89V)

^b EC₅₀ muutus kordades

^c „Patsiendid, kes ei ole varem ENF-i kasutanud või ei kasuta esimest korda“, on patsiendid, kes polnud varem ENF-i kasutanud või kes kasutasid ENF-i, kuid mitte esimest korda

^d „Patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda“, on patsiendid, kes kasutasid ENF-i esimest korda

Lapsed

Kliiniliste uuringute tulemusi RVR-i varem mittesaanud lastel vanuses 12...17 aastat vt Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 6...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg

DELPHI on avatud II faasi uuring, milles hinnatakse darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust 80-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg. Need patsiendid said darunaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.2 annustamissoovitused kehakaalu järgi). Viroloogiline vastus defineeriti plasma HIV-1 RNA viiruskoormuse vähenemisena vähemalt 1,0 log₁₀ võrra vs. algväärtus.

Patsientidel, kellel esines risk ravi katkestamiseks ritonaviiri suukaudse lahuse talumatuse tõttu (nt ebameeldiv maitse), oli uuringu jooksul lubatud üle minna kapslite ravimvormile. 44-st ritonaviiri suukaudset lahust võtnud patsiendist 27 läks üle 100 mg kapsli vormile ja kaalupõhiste ritonaviiri annuste ületamisel ei täheldatud neil muutusi ohutuse osas.

DELPHI	
48.nädala tulemused	darunaviir/ritonaviir N=80
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	147

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0.

Vastavalt TLOVR mitteviroloogilise ebaõnnestumise tsenseeritud algoritmile esines 24-l (30,0%) patsiendil viroloogiline ebaõnnestumine, neist 17-l (21,3%) oli tagasilöögifenomen ja 7-l (8,8%) patsiendil ravivastus puudus.

RVR-i varem saanud lapsed vanuses 3...< 6 aastat

Darunaviiri/ritonaviiri, mida manustati kaks korda ööpäevas, farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega hinnati 21-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga 10...< 20 kg avatud II faasi kliinilises uuringus **ARIEL**. Patsiendid said ravimeid kaks korda ööpäevas, annus määrati kehakaalu järgi - patsiendid kehakaaluga 10...< 15 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 25/3 mg/kg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga 15...< 20 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 375/50 mg kaks korda ööpäevas. Lastel (16 patsienti kehakaaluga 15...< 20 kg ja 5 patsienti kehakaaluga 10...< 15 kg), kes said raviks darunaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega, hinnati 48. nädalal viroloogilist vastust, mis defineeriti patsientide protsendina, kellel plasma viiruskoormus oli < 50 HIV-1 RNA koopiat (vt lõik 4.2 annustamissoovitused kehakaalu järgi).

ARIEL		
48.nädala tulemused	darunaviir/ritonaviir	
	10 kg... < 15 kg N=5	15 kg... < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ rakkude protsentuaalne muutus algväärtusest ^b	4	4
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algväärtusest ^b	16	241

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega.

Andmed efektiivsuse kohta lastel kehakaaluga alla 15 kg on piiratud ja soovitusi annustamise kohta anda ei saa.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Kliinilises uuringus hinnati darunaviiri/ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas) kombinatsioonis taustaraviga 36 rasedal (18 kummaski rühmas) teise ja kolmanda trimestri ajal ning sünnitusjärgselt. Mõlemas rühmas säilis viroloogiline vastus kogu uuringu ajal. Ülekannet emalt lapsele ei tekkinud ühelgi imikul, kelle emad said sünnituse ajal retroviirusvastast ravi. Uuriti 31 naist. Võrreldes juba teadaoleva darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiiliga HIV-1 nakatunud täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2) ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Darunaviiri farmakokineetilisi omadusi (koos ritonaviiriga manustamisel) on hinnatud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel. HIV-1-infektsiooniga patsientidel oli darunaviiri ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Darunaviiri suurem ekspositsioon HIV-1-infektsiooniga patsientidel tervete uuritavatega võrreldes võib olla seletatav alfa₁-happelise glükoproteiini (AAG) suurema kontsentratsiooniga HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mille tulemuseks on darunaviiri suurem seondumine plasma AAG-ga ja seeläbi suurem plasmakontsentratsioon.

Darunaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib CYP3A, suurendades seeläbi märkimisväärselt darunaviiri plasmakontsentratsiooni.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul saabub tavaliselt 2,5...4,0 tunni jooksul.

Eraldi manustatud darunaviiri ühekordse 600 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus oli ligikaudu 37% ning see suurenes ligikaudu 82%-ni, kui samaaegselt manustati 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline biosaadavus väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul 30% väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb darunaviiri tablette võtta koos ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

Darunaviiri seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Darunaviir seondub põhiliselt plasma alfa₁-happelise glükoproteiiniga.

Darunaviiri intravenoosse manustamise korral oli tema jaotumise maht $88,1 \pm 59,0$ l (keskmine $\pm$ SD), mis suurenes $131 \pm 49,9$ l-ni (keskmine $\pm$ SD) samaaegsel 100 mg ritonaviiri manustamisel kaks korda ööpäevas.

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et darunaviir läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi. Darunaviir metaboliseerub ulatuslikult maksa CYP süsteemi kaudu ja peaaegu ainult isoensüümi CYP3A4 vahendusel. ¹⁴C-märgistatud darunaviiri uuring tervetel vabatahtlikel näitas, et pärast ühekordse 400/100 mg darunaviiri koos ritonaviiriga annuse manustamist on suurema osa radioaktiivsuse näol plasmas tegemist muutumatul kujul toimeainega. Inimestel on kindlaks tehtud vähemalt kolm darunaviiri oksüdatiivset metaboliiti; kõigi aktiivsus oli vähemalt 10 korda väiksem darunaviiri aktiivsusest metsikut tüüpi (*wild type*) HIV vastu.

Eritumine

Pärast 400/100 mg ¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ¹⁴C-darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi. Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikeses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 74-l varem ravi saanud lapsel vanuses 6...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri kaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas kombinatsiooni farmakokineetika 14-l varem ravi saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat ja kehakaaluga vähemalt 15...< 20 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri kehakaalupõhiste annuste manustamisel tekkinud darunaviiri ekspositsioon on võrreldav täiskasvanute omaga, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittedaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg annus üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg... < 20 kg näitas, et

kehakaalul põhinevad darunaviiri/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva darunaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem mittesaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel näitas, et darunaviiri farmakokineetika ei ole märkimisväärselt erinev HIV-infektsiooniga patsientidel ($n = 12$, vanus ≥ 65) uuritud vanusevahemikus 18...75 aastat (vt lõik 4.4). Siiski on andmed üle 65-aastaste patsientide kohta piiratud.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas darunaviiri veidi suuremat ekspositsiooni (16,8%) HIV-infektsiooniga naistel kui meestel. See erinevus ei ole kliiniliselt oluline.

Neerukahjustus

^{14}C -märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga läbiviidud massitasakaalu uuringu tulemused näitasid, et ligikaudu 7,7% darunaviiri manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kuigi neerukahjustusega patsientidel ei ole darunaviiri kasutamist uuritud, on populatsiooni farmakokineetika analüüs näidanud, et mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min, $n = 20$) HIV-infektsiooniga patsientidel ei muutunud oluliselt darunaviiri farmakokineetika (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseerub ja elimineeritakse põhiliselt maksa kaudu. Mitmekordse annustamise uuringus darunaviiri manustamisel koos ritonaviiriga annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas kerge (Child-Pugh' klass A; $n = 8$) ja mõõduka (Child-Pugh' klass B, $n = 8$) maksakahjustusega uuritavatel ilmnas, et darunaviiri plasmakontsentratsioonid olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle tõusu kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks darunaviiri kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Ekspositsioon 600/100 mg kaks korda ööpäevas ja 800/100 mg üks kord ööpäevas darunaviiri ja ritonaviiri võtmise järel retroviirusvastases raviskeemis oli raseduse ajal üldiselt väiksem kui sünnitusjärgselt. Kuid seostumata darunaviiri (s.t aktiivse) farmakokineetilised parameetrid vähenesid raseduse ajal vähem kui sünnitusjärgselt, sest raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga, suurenes darunaviiri seostumata fraktsiooni osakaal.

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgselt

Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine $\pm$ standardhälve)	Raseduse teine trimester ($n=12$) ^a	Raseduse kolmas trimester ($n=12$)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) ($n=12$)
C_{max} , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
C_{min} , ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

^a $n=10$ AUC_{12h} jaoks

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgselt			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=17)	Raseduse kolmas trimester (n=15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 594	1075 ± 594	1473 ± 1141

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised kogu darunaviiri C_{max}, AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 28%, 26% ja 26% madalamad kui sünnitusjärgselt. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid kogu darunaviiri C_{max}, AUC_{12h} ja C_{min} väärtused vastavalt 18% ja 16% madalamad ja 2% kõrgemad kui sünnitusjärgselt.

Naistel, kes said darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raseduse teise trimestri ajal, olid keskmised isikutevahelised kogu darunaviiri C_{max}, AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 33%, 31% ja 30% madalamad kui sünnitusjärgselt. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid kogu darunaviiri C_{max}, AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 29%, 32% ja 50% madalamad kui sünnitusjärgselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsed ainult darunaviiriga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmesid ainult darunaviirravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Tähtsamat erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja pikenedamisega.

Muutusi täheldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide tõus) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmes darunaviiri ja ritonaviiri kombineerimisel rottide puhul vähene mõju tugevnemine erütrotsüütidega seotud näitajatele, maksale ja kilpnäärmele ning kõhunäärme saarekeste fibroosile (ainult isastel rottidel). Koertel tehti tähtsamad toksilisuse leiud või põhilised sihtorganid kindlaks ekspositsioonide puhul, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga soovitatud annuse kasutamisel.

Rottidel läbiviidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg/päevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad (AUC - 0,5 korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mõõduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hiline mist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23...26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5...11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest

noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23...50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtele või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induksiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4- kuni 0,7-kordne (hiirtele) ja 0,7- kuni 1-kordne (rottidel).

Darunaviiri 2-aastase manustamise järgselt ekspositsioonil, mis võrdus inimese ekspositsiooniga või oli alla selle, täheldati neerude muutusi hiirtele (nefroosi) ja rottidel (kroonilist progresseeruvat nefropaatiat).

Darunaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline seerias *in vitro* ja *in vivo* testides, kaasa arvatud Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis inimese lümfotsüütides ning mikrotoomade testis hiirtele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Hüdroksüpropüültselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Silikonitud mikrokristalliline tselluloos (mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid)

Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate:

Polü(vinüülalkohol)

Makrogool

Titaandioksiid (E171)

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel, laste- ja võltsimiskindla PP korgiga, sisaldab kuivatusainet.

- 30 tabletti: 1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 60 tabletti: 2 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 90 tabletti: 3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega,
- 180 tabletti: 6 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/005
60 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/006
90 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/007
180 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/17/1248/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

– Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

– Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/002 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/004 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUSKOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/002 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/004 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d. 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/006 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/007 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/008 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d. 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/006 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/007 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1248/008 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÕTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/009 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/17/1248/010 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

darunavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUSKOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

KRKA

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1248/009 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/17/1248/010 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Darunavir Krka d.d., 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid Darunavir Krka d.d., 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir (*darunavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Krka d.d. võtmist
3. Kuidas Darunavir Krka d.d.-t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Krka d.d.-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunavir Krka d.d. on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunavir Krka d.d. vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tablette kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ja laste (3- aastased ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 40 kg) raviks

- kes ei ole varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid,
- teatud patsientide raviks, kes on varem kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid (selle teeb kindlaks teie arst).

Darunavir Krka d.d.-t peab võtma koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Krka d.d. võtmist

Darunavir Krka d.d.-t ei tohi võtta

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**, kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te ei ole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige oma arstilt. Vajalikuks võib osutuda mõne lisauuringu tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Krka d.d.-t koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimiteist, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
Avanafiil	erektiivihäirete raviks
Astemisool või terfenadiin	allergiasümptomite raviks

<i>Triasolaam ja suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõnede seedetrakti häirete raviks
<i>Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)</i>	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesterooolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi Darunavir Krka d.d.'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Dabigatraan, tikagrelol</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige Darunavir Krka d.d.'t naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Krka d.d. võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunavir Krka d.d. ei ravi HIV-nakkusest terveks. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviroosivastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Darunavir Krka d.d.'t võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunavir Krka d.d.'t võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunavir Krka d.d.'t ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B-ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite Darunavir Krka d.d.'t võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. Darunavir Krka d.d. võib tõsta veresuhkru taset.

- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooni sümptomeid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. Darunavir Krka d.d. võib suurendada verejooksu ohtu.
- Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusevastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusevastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigese jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest.

Eakad

Darunavir Krka d.d.'t on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruupi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Krka d.d. kasutamise võimaluse üle.

Lapsed ja noorukid

Darunavir Krka d.d. 400 või 800 milligrammiseid tablette ei kasutata alla 3-aastastel ja lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kilogrammi.

Muud ravimid ja Darunavir Krka d.d.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** Darunavir Krka d.d.'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „Ärge kasutage Darunavir Krka d.d.'t koos järgmiste ravimitega“.

Üldjuhul võib Darunavir Krka d.d.'t kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-d ehk nukleosiidid pöördtranskriptaasi inhibiitorid, NNRTI-d ehk mittenukleosiidid pöördtranskriptaasi inhibiitorid, CCR5 antagonistid ja fusiooni inhibiitorid). Darunavir Krka d.d.'t koos kohtsiistaadi või ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PId ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmise. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunavir Krka d.d. toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

Darunavir Krka d.d. võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,
- *apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks); arst võib võtta teilt vereanalüüsi, kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed,
- östrogenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunavir Krka d.d. võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüünlöstradiool/drospirenoon*. Darunavir Krka d.d. võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel,
- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroollitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda. Arst võib teha mõned lisanalüüsid,
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nitotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame- ja kopsuhaiguse raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir*, (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (proloogiliste häirete raviks).

Teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna Darunavir Krka d.d.-ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *alfentaniili* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südamehaiguste raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itraakonasooli, isavukonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiili, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu korral),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokit* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tioridasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks),

- *metformiini* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

Darunavir Krka d.d. koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Krka d.d.’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, kavatsete rasestuda või toidate last rinnaga, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rase või imetav ema ei tohi Darunavir Krka d.d.’t koos ritonaviiriga võtta, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rase või imetav ema ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

HIV nakkusega naised ei tohi imikut rinnaga toita, kuna HIV võib lapsele rinnapiima kaudu edasi kanduda ja ravimi toime lapsele on teadmata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast Darunavir Krka d.d. võtmist pearinglust.

3. Kuidas Darunavir Krka d.d.’t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhusteta ammust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemis, milles manustatav annus on 800 mg üks kord ööpäevas.

See ravimpreparaat on saadaval ainult ohukese polümeerikattega tablettidena ja ei sobi kasutamiseks patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama, nt väikesed lapsed. Selliste patsientide ravimiseks tuleb kontrollida teiste, sobivamate darunaviiri sisaldavate ravimvormide saadavust.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

Darunavir Krka d.d. tavaline annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg Darunavir Krka d.d.’t või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg Darunavir Krka d.d.’t) üks kord ööpäevas.

Te peate Darunavir Krka d.d.’t võtma iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiri ja toiduga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga ei avalda Darunavir Krka d.d. õiget toimet. Te peate 30 minutit enne Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist midagi sööma. See, mida te sööte, ei ole oluline. Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Juhised täiskasvanutele

- Võtke üks kord ööpäevas kaks 400 mg tabletti või üks 800 mg tablett, iga päev samal ajal.
- Võtke Darunavir Krka d.d.’t alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga.
- Võtke Darunavir Krka d.d.’t koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiriga, nii nagu arst on soovitanud.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks arst)

Võite vajada teistsugust Darunavir Krka d.d. annust, mida ei saa manustada 400 mg või 800 mg tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Krka d.d.

Annus on kas:

- 800 mg Darunavir Krka d.d.'t (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg Darunavir Krka d.d.'t või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg Darunavir Krka d.d.'t) koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

VÕI

- 600 mg Darunavir Krka d.d.'t (1 tablett, mis sisaldab 600 mg Darunavir Krka d.d.'t) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsitaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes ei ole varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

- Tavaline Darunavir Krka d.d. annus on 800 mg (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg Darunavir Krka d.d.'t või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg Darunavir Krka d.d.'t) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Annus on kas:

- 800 mg Darunavir Krka d.d.'t (2 tabletti, mis sisaldavad kumbki 400 mg Darunavir Krka d.d.'t, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg Darunavir Krka d.d.'t) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

VÕI

- 600 mg Darunavir Krka d.d.'t (1 tablett, mis sisaldab 600 mg Darunavir Krka d.d.'t) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Manustamise juhised koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi

- Võtke 800 mg Darunavir Krka d.d.'t (kaks 400 mg või üks 800 mg tablett Darunavir Krka d.d.'t) iga päev samal ajal.
- Võtke Darunavir Krka d.d.'t alati koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga.
- Võtke Darunavir Krka d.d.'t koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos Darunavir Krka d.d. ja ritonaviiriga või kobitsistaadiga, nii nagu arst on soovitanud.

Kui te võtate Darunavir Krka d.d.'t rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Krka d.d.'t võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud tabletid. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke unustatud tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Krka d.d. ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Krka d.d. võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Krka d.d. võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate Darunavir Krka d.d. võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Oluline on rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovib, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi Darunavir Krka d.d.'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumiskraskused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälu kaotus, tasakaaluhäired
- raskendatud hingamine, kõha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, rõhatused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või rohke urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihaskrambid või -nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine. See on nähtav vereanalüüsis

- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatavus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- erektsioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasus seisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüside tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma Darunavir Krka d.d.'ga. Nendeks on:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Krka d.d. tsäilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Krka d.d. sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg või 800 mg darunaviiri.
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, hüdroksüpropüülselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, silikoonitud mikrokristalliline tselluloos (mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid) ja magneesiumstearaat (E470b) tableti sisus ning polü(vinüülakohol), makrogool, titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172)

– ainult 400 mg õhukese polümeerikattega tablettides ja punane raudoksiid (E172) õhukeses polümeerikattes.

Kuidas Darunavir Krka d.d. välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Kollakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S1“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Pruunikaspunased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S3“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega), 60 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega), 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti (6 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) karbis.

Darunavir Krka d.d. 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootjad

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

Österreich

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕΤηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Darunavir Krka d.d., 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir (*darunavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Krka d.d. võtmist
3. Kuidas Darunavir Krka d.d.'t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Krka d.d.'t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Krka d.d. ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunavir Krka d.d. on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunavir Krka d.d. vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunavir Krka d.d.'t kasutatakse HIV-infektsiooniga täiskasvanute ning 3- aastaste ja vanemate ja vähemalt 15 kg kehakaaluga laste raviks, kes on juba kasutanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

Darunavir Krka d.d.'t peab võtma koos väikeses annuses ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Krka d.d. võtmist

Darunavir Krka d.d.'t ei tohi võtta

- kui olete toimeaine või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**,
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te ei ole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisauuringu tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Krka d.d.'t koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimiteist, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
Avanafiil	erektsioonihäirete raviks
Astemisool või terfenadiin	allergiasümptomite raviks
Triasolaam ja suukaudne midasolaam	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
Tsisapriid	mõnede seedetrakti häirete raviks
Kolhitsiin (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks

<i>Lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin või sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid nagu ergotamiin, dihidroergotamiin, ergometriin ja metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin, simvastatiin ja lomitapiid</i>	kolesteroollitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi Darunavir Krka d.d.'ga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Dabigatraan/tikagrelol</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige Darunavir Krka d.d.'t naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Krka d.d. võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunavir Krka d.d. ei ravi HIV-nakkusest terveks. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Darunavir Krka d.d.'t võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunavir Krka d.d.'t võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunavir Krka d.d.'t ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Informeerige arsti teil ENNE ravi ja ravi AJAL esinevatest haigustest

Veenduge, et vaatate üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Informeerige oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B-ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite Darunavir Krka d.d.'t võtta.
- Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **suhkurtõbi**. Darunavir Krka d.d. võib tõsta veresuhkru taset.
- Informeerige oma arsti otsekohe sellest, kui te märkate endal **infektsiooni sümptomeid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ning kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need

- sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui teil on **hemofiilia**. Darunavir Krka d.d. võib suurendada verejooksu ohtu.
 - Informeerige oma arsti sellest, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
 - Informeerige oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnedel retroviirusvastast kombinatsioonravi saavatel patsientidel võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine ja suur kehamassi indeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Palun informeerige oma arsti, kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest.

Eakad

Darunavir Krka d.d.'t on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Krka d.d. kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

Darunavir Krka d.d.'t ei kasutata alla 3-aastastel või lastel, kes kaaluvad vähem kui 15 kg.

Muud ravimid ja Darunavir Krka d.d.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** Darunavir Krka d.d.'ga. Need on loetletud eespool pealkirja all „Ärge kasutage Darunavir Krka d.d.'t koos järgmistest ravimitega“.

Üldjuhul võib Darunavir Krka d.d.'t kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-d ehk nukleosiidid pöördtranskriptaasi inhibiitorid, NNRTI-d ehk mittenukleosiidid pöördtranskriptaasi inhibiitorid, CCR5 antagonistid ja fusiooni inhibiitorid). Darunavir Krka d.d.'t koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PIde ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV-i proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu palun öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit ja teie arst juhendab teid hoolikalt, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunavir Krka d.d. toime võib nõrgeneda järgmistest ravimite toimetel. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *fenobarbitaali, fenütoiini* (krampide ärahoidmiseks),
- *deksametasooni* (kortikosteroid),
- *efavirensit* (HIV-infektsioon),
- *rifapentiini, rifabutiini* (ravimid mõnede infektsioonide raviks, nt tuberkuloosi),
- *sakvinaaviiri* (HIV infektsioon).

Darunavir Krka d.d. võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet. Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- *amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse ravis), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda,

- *apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks); arst võib võtta teilt vereanalüüsi, kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmne kõrvaltoimed,
- östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunavir Krka d.d. võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid,
- *etüüülöstradiool/drospirenoon*. Darunavir Krka d.d. võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel,
- *atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroollitaseme langetamiseks). Suurenenud võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim,
- *klaritromütsiin* (antibiootikum),
- *tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda. Arst võib teha mõned lisaanalüüsid,
- *kortikosteroidid, sealhulgas beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ning ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all,
- *buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks),
- *salmeterool* (astmaravim),
- *artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat),
- *dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim),
- *sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsahaiguste raviks),
- *glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks),
- *fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuravim),
- *fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna Darunavir Krka d.d. ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate:

- *alfentaniili* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides),
- *digoksiini* (teatud südamehaiguste raviks),
- *klaritromütsiini* (antibiootikum),
- *itrakonasooli, isavuikonasooli, flukonasooli, posakonasooli, klotrimasooli* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist arsti poolt,
- *rifabutiini* (bakteriaalsete infektsioonide vastu),
- *sildenafil, vardenafiili, tadalafili* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu korral),
- *amitriptüliini, desipramiini, imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini, sertraliini, trasodooni* (depressiooni ja ärevuse raviks),
- *maravirokii* (HIV infektsiooni raviks),
- *metadooni* (opioidsõltuvuse raviks),
- *karbamasepiini, klonasepaami* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks),
- *kolhitsiini* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks),
- *bosentaani* (ravim kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes),
- *buspiirooni, kloorasepaati, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, süstitavat midasolaami, zolpideemi* (rahustavad ained),
- *perfenasiini, risperidooni, tiordasiini* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida te võtate.

Darunavir Krka d.d. koos toidu ja joogiga
Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Krka d.d.’t võtta“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, kavatsete rasestuda või toidate last rinnaga, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rase või imetav ema ei tohi Darunavir Krka d.d.’t koos ritonaviiriga võtta, välja arvatud juhul kui nii on määranud arst. Rase või imetav ema ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

HIV-nakkusega naised ei tohi imikut rinnaga toita, kuna HIV võib lapsele rinnapiima kaudu edasi kanduda ja ravimi toime lapsele on teadmata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast Darunavir Krka d.d. võtmist pearinglust.

3. Kuidas Darunavir Krka d.d.’t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Krka d.d. ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhusteta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Darunavir Krka d.d. 600 mg õhukese polümeerikattega tablette ei tohi purustada ega närida. See tugevus ei sobi kasutamiseks alla 600 mg annuste korral. Selle ravimpreparaadiga ei saa manustada kõiki vajalikke annuseid lastele. Saadaval on teised, darunaviiri sisaldavad ravimvormid ja tugevused.

Täiskasvanute annus, kui nad ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Te vajate teistsugust Darunavir Krka d.d. annust, mida ei saa manustada nende 600 mg tablettidega. Saadaval on ka Darunavir Krka d.d. muud tugevused.

Täiskasvanute annus, kui nad on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst)

Annus on kas:

- 600 mg Darunavir Krka d.d.’t (1 tablett, mis sisaldab 600 mg Darunavir Krka d.d.’t) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

VÕI

- 800 mg Darunavir Krka d.d.’t (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg Darunavir Krka d.d.’t või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg Darunavir Krka d.d.’t) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunavir Krka d.d. 400 mg ja 800 mg tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Palun rääkige oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige

Juhised täiskasvanutele

- Võtke Darunavir Krka d.d.’t alati koos ritonaviiriga. Ilma ritonaviiritähtaime manustamisel ei ole Darunavir Krka d.d. toime piisav.
- Hommikul võtke üks 600 mg Darunavir Krka d.d. tablett koos 100 mg ritonaviiriga.
- Õhtul võtke üks 600 mg Darunavir Krka d.d. tablett koos 100 mg ritonaviiriga.
- Võtke Darunavir Krka d.d.’t koos toiduga. Ilma toiduta manustamisel ei ole Darunavir Krka d.d. toime piisav. Toidu liik ei ole oluline.
- Neelake tabletid koos joogiga, nt vee või piimaga.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kg ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse, põhinedes lapse kehakaalul (vt tabel allpool).

See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg Darunavir Krka d.d.'t koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Krka d.d. tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kg	600 mg	100 mg
30 kuni 40 kg	675 mg	100 mg
rohkem kui 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg ml kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kg ja kes on varem saanud retroviirusvastast ravi (teie lapse arst teeb selle kindlaks)

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg Darunavir Krka d.d.'t koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg Darunavir Krka d.d.'t koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Arst ütleb teile, mitu Darunavir Krka d.d. tabletti ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Sobivate raviskeemide koostamiseks on saadaval väiksema tugevusega tabletid. Saadaval on ka väiksema tugevusega tabletid, et koostada kohane annustamisskeem. Teie arst otsustab, kas Darunavir Krka d.d. tabletid on lapse jaoks sobivad.

Kaks korda ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kg	375 mg darunaviiri + 50 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kg	450 mg darunaviiri + 60 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kg*	600 mg darunaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* Lastele vanuses 12 aastat ja vanematele kehakaaluga vähemalt 40 kg teeb kindlaks arst, kas võib kasutada Darunavir Krka d.d. 800 mg üks kord ööpäevas. Seda ei saa anda 600 mg tablettidega. Saada on teiste tugevustega Darunavir Krka d.d..

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kg	600 mg	100 mg
30 kuni 40 kg	675 mg	100 mg
rohkem kui 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg ml kohta

Juhised lastele

- Laps peab Darunavir Krka d.d.'t võtma alati koos ritonaviiriga. Darunavir Krka d.d. ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.
- Laps peab võtma õiged annused Darunavir Krka d.d.'t ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamisskeemi.
- Laps peab Darunavir Krka d.d.'t võtma koos toiduga. Darunavir Krka d.d. ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Kui te võtate Darunavir Krka d.d.'t rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Krka d.d.'t võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke kohe unustatud annus sisse. Võtke see alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke unustatud tablett võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Krka d.d. ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Krka d.d. ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Krka d.d. ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Krka d.d. võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Krka d.d. võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidideisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad vahel olla tõsised. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate Darunavir Krka d.d. võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, kontrollib teie arst teie vereanalüüse sagedamini, sest teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Rääkige oma arstiga maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest. Need võivad olla naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume (tee värvi) uriin, hele väljaheide, iiveldus, oksendamine, isu kadumine või valu, valulikkus või valu ja ebamugavustunne paremal pool ribide all.

Nahalööve (sagedasem, kui kasutatakse koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib olla ka harvaesineva raske seisundi sümptom. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Teie arst soovib, kuidas toimida sümptomitega või kas ravi Darunavir Krka d.d. 'ga tuleb lõpetada.

Teised rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st) kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või pingetunne kõhus, seedehäire, kõhupuhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, uimasus, tuimus, käte või jalgade surisemine või valu, jõudluse kaotus, uinumisraskused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, kiire südametöö
- naha tundlikkuse vähenemine või ebanormaalsus, torkimistunne, tähelepanuhäired, mälu kaotus, tasakaaluhäired

- raskendatud hingamine, köha, verejooks ninast, kurguärritus
- mao- või suupõletik, kõrvetised, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, rõhatused
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskendatud urineerimine, sage või rohke urineerimine, mõnikord öösiti
- nõgestõbi, tugev naha ja teiste kudede (kõige sagedamini huulte või silmade) turse, ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juustekadu, akne, soomuseline nahk, küünte värvuse muutus
- lihavalu, lihaskrambid või –nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos (luude hõrenemine)
- kilpnäärme funktsiooni vähenemine. See on nähtav vereanalüüsis
- kõrge vererõhk, punetus
- punetavad või kuivad silmad
- palavik, vedelikupeetusest tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärritatus, valu
- nakkuse tunnused, lihtherpes
- erektiioonihäired, rinnanäärmete suurenemine meestel
- unehäired, unisus, depressioon, ärevus, ebanormaalsed unenäod, seksuaaltungi vähenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- DRESS-i reaktsioon [raske lööve, millega võivad kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (liik valgeid vereliblesid) arvu suurenemine, toimed maksale, neerudele või kopsudele]
- südamelihaseinfarkt, aeglane südamerütm, südamepekslemine
- nägemishäired
- külmavärinad, ebanormaalne tunne
- segasusseisund või desorientatsioon, meeleolumuutused, rahutus
- minestus, epileptilised krambid, maitsetundlikkuse muutus või kadu
- haavandid suus, veriokse, huulepõletik, huulte kuivus, keelekatt
- vesine nohu
- nahahaavandid, naha kuivus
- lihaste või liigeste jäikus, liigesvalu kas koos põletikuga või ilma
- muutused mõnede vererakkude arvus või verekeemias. Neid võib näha vere ja/või uriinianalüüside tulemustes. Neid selgitab teile arst. Näiteks: mõnede vere valgeliblede arvu suurenemine.

Mõned kõrvaltoimed on tüüpilised HIV-vastastele ravimitele, mis kuuluvad samasse rühma Darunavir Krka d.d.'ga. Nendeks on:

- lihavalu, -hellus või -nõrkus. Harva on need lihaste häired olnud tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5 Kuidas Darunavir Krka d.d.'t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 3 kuud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Krka d.d. sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, hüdroksüpropüülselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, silikoonitud mikrokristalliline tselluloos (mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid) ja magneesiumstearaat (E470b) tableti sisus ning polü(vinüülakohol), makrogool, titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172) õhukese polümeerikattes.

Kuidas Darunavir Krka d.d. välja näeb ja pakendi sisu

Oranžikaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeringuga „S2“ ühel küljel. Tableti mõõtmed: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. on saadaval pudelites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pudel 30 õhukese polümeerikattega tablettidega), 60 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega), 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti (6 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tablettidega) karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootjad

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

Österreich

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕΤηλ: +30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

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

Hrvatska

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.