

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Medical Valley 600 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria (darunaviiripropyleeniglykolaattina).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113,90 mg laktoosimonohydraattia. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83,33 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

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

Valley -hoidon aloittamista. Darunaviiria voi olla saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät kykene nielemään darunaviiritabletteja.

*Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta / 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	450 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta / 60 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 40 kg	800 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta / 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	600 mg Darunavir Medical Valley -valmistetta / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa

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

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

Darunavir Medical Valley -valmisteen suositusannoksen muodostaminen vain 75 mg:n ja 150 mg:n tabletteja tai 100 mg/ml oraalisuspensiota käyttämällä voi olla tarkoituksenmukaista silloin, kun potilas saattaa olla yliherkkä tietyille väriaineille.

#### *Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, hänen on otettava mahdollisimman pian uusi Darunavir Medical Valley -annos yhdistelmänä ritonaviirin kanssa ruokailun yhteydessä. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, potilaan ei tarvitse ottaa uutta Darunavir Medical Valley -annosta yhdistelmänä ritonaviirin kanssa ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

#### Eriyiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriiset potilaat*

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

Darunavir Medical Valley -valmisteen ja ritonaviirin painonmukaiset annostukset on esitetty edellä olevissa taulukoissa.

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Voimakkaiden CYP3A:n indusorien, kuten rifampisiinin, käyttö yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksinen ritonaviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

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

vasteen puuttumisesta on viitteitä.

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

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin annosta ei suositella muuttamaan.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### *Raskaus*

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

#### Iäkkäät potilaat

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

#### Vaikeat ihoreaktiot

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

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

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Darunavir Medical Valley -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia sulfonamideille.

## Maksatoksisuus

Darunaviirin käytön yhteydessä on raportoitu lääkehoitoon liittyvää hepatiittia (esim. akuutti hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoiton kliinisen kehitysvaiheen (N = 3 063) aikana hepatiittia raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmällä.

Poikkeavuudet maksan toiminnassa, kuten vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava maksahaittavaikutus, ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen, aktiivisessa vaiheessa oleva hepatiitti B tai C. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, ks. näiden lääkkeiden asianmukaiset tuotetiedot.

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

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

## Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Hemofiliapotilaat*

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

### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

## Osteonekroosi

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

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

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

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

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

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

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät propyleeniglykolia.

Darunavir Medical Valley 600 mg -tabletit sisältävät 83,33 mg propyleeniglykolia yhdessä kalvopäällysteisessä tabletissa. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Darunaviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A- ja CYP2D6-isoentsyymien sekä P-gp:n estäjiä. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n vaikutuksesta tai joiden kuljettajana P-gp toimii,



näiden lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta käytöstä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on CYP3A-isoentsyymien muodostama aktiivinen metaboliitti / muodostamia aktiivisia metaboliitteja, saattaa aiheutua tällais(t)en aktiivis(t)en metaboliit(t)i(e)n pienentynyt pitoisuus plasmassa ja siten mahdollisesti niiden terapeuttisen vaikutuksen häviäminen (ks. yhteisvaikutustaulukko jäljempänä).

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

Ritonaviiri tehosti darunaviirin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun darunaviiri (kerta-annos 600 mg) annettiin suun kautta yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Siksi darunaviirin kanssa pitää aina käyttää sen farmakokinetiikkaa tehostavaa pieniannoksista ritonaviiria (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

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

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

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

### **Yhteisvaikutustaulukko**

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

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

kliininen turvallisuusseuranta saattaa olla aiheellinen.

Alla oleva lista lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole kattava, ja siksi jokaisen Darunavir Medical Valley -valmisteen kanssa samanaikaisesti annettavan lääkkeen valmistetiedoista pitää tarkistaa sen metaboliareitti, yhteisvaikutusreitit, mahdolliset riskit ja erityiset toimenpiteet samanaikaiseen käyttöön liittyen.

<b>YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA</b>		
<b>Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)</b>	<b>Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>	<b>Suosituksien samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>		
<b>HIV-integraasientsyymien estäjät</b>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegraviiri C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunaviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Raltegraviiri	Jotkin kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raltegraviirin kanssa ilman annoksen muuttamista.
<b>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</b>		
Didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiiini AUC ↓ 9 % didanosiiini C <sub>min</sub> ND didanosiiini C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää didanosiiinin kanssa ilman annoksen muuttamista. Didanosiiini annetaan tyhjän mahaan, ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan darunaviirin/ritonaviirin antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunaviiri AUC ↑ 21 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↑ 16 % (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.
Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	tenofoviirialafenamidi ↔ tenofoviiri ↑	Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden

Stavudiini Tsidovudiini	estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450- välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
<b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b>		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirentsi AUC ↑ 21 % efavirentsi C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirentsi C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↓ 15 % (efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsi-altistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.  Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan darunaviirin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C <sub>min</sub> ). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiriannosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37 % etraviriini C <sub>min</sub> ↓ 49 % etraviriini C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunaviiri AUC ↑ 15 % darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapiini C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää rilpiviriinin kanssa ilman annosmuutoksia.

<i>HIV-proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta<sup>†</sup></i>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C<sub>min</sub> ↑ 52 % atatsanaviiri C<sub>max</sub> ↓ 11 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C<sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p> <p>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.</p>	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	<p>indinaviiri AUC ↑ 23 % indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125 % indinaviiri C<sub>max</sub> ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24 % #darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44 % #darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).</p> <p>Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysongelmia esiintyy.

<p>Sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>#darunaviiri AUC ↓ 26 % #darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42 % #darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17 % sakinaviiri AUC ↓ 6 % sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18 % sakinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 6 %</p> <p>Sakinaviiri: sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (1 000/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin sakinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (1 000/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p>
<p><b>HIV-proteaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos<sup>†</sup></b></p>		
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>lopinaviiri AUC ↑ 9 % lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 23 % lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 2 % darunaviiri AUC ↓ 38 %‡ darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 51 %‡ darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 21 %‡ lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 13 % lopinaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 % darunaviiri AUC ↓ 41 % darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 55 % darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 21 % ‡ perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin</p>	<p>Darunaviirialtistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä asianmukaisia yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p><b>CCR5:N ESTÄJÄT</b></p>		
<p>Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>maraviroki AUC ↑ 305 % maraviroki C<sub>min</sub> ND maraviroki C<sub>max</sub> ↑ 129 % darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa</p>	<p>Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<p><b>α1-ADRENOSEPTORIAN TAGONISTIT</b></p>		

Alfutsosiini	Darunaviirin voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Alfutsosiinin ja darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ANESTESIA-AINEET</b>		
Alfentaniili	Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.	Samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.
<b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeeminen) Meksiletiini Propafenoni	Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Ivabradiini Kinidiini Ranolatsiini		Darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61 % digoksiini C <sub>min</sub> ND digoksiini C <sub>max</sub> ↑ 29 % (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että darunaviiria/ritonaviiria saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
<b>ANTIBIOOTIT</b>		

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

Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	karbamatsepiini AUC ↑ 45 % karbamatsepiini C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamatsepiini C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Klonatsepaami	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa  Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa  Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔ sertraliini AUC ↓ 49 % sertraliini C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertraliini C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käytävälle potilaalle aloitetaan hoito darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.  Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
<b>ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET</b>		
Domperidoni	Ei tutkittu.	Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		



Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450:n induktio)	Varikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Darunavir Medical Valley saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja P-gp:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk..
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	

#### KIHTILÄÄKKEET

Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin samanaikainen käyttö darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
------------	---	--

#### MALARIALÄÄKKEET

Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	artemeetteri AUC ↓ 16 % artemeetteri C <sub>min</sub> ↔ artemeetteri C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisiniini C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantriini C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunaviirin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.
---	--	---

#### MYKOBAKTEERILÄÄKKEET

<p>Rifampisiini Rifapentiini</p>	<p>Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n indusoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymien induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.</p>	<p>Rifapentiinin käyttöä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p> <p>Rifampisiinin käyttö yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi</p>	<p>rifabutiini AUC** ↑ 55 % rifabutiini C<sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutiini C<sub>max</sub> ** ↔ darunaviiri AUC ↑ 53 % darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 68 % darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 39 % **rifabutiinin aktiivisten osuuksien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)</p> <p>Yhteisvaikutustutkimuksessa päivittäinen systeeminen rifabutiinialtistus oli verrannollinen, kun rifabutiinia annettiin 300 mg kerran päivässä yksin ja 150 mg joka toinen päivä yhdessä samanaikaisesti annettavan darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti päivässä) kanssa. Päivittäinen altistus aktiiviselle metaboliitille 25-O-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuuksien yhteismäärän (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C<sub>max</sub> säilyi vastaavana. Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat.</p> <p>(Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja</p>	<p>Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta yhdistelmähoitoa rifabutiinilla sekä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmällä saavilla potilailla on tarpeen. Jos turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava.</p> <p>HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon. Darunaviirin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.</p>

	<p>substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun darunaviirin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.</p>	
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi</p> <p>Irinotekaani</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on noudatettava varovaisuutta.</p> <p>Everolimuusin tai irinotekaaniin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>		
<p>Ketiapiini</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviiri Medical Valley -valmisteen oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen).</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä.</p> <p>Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini</p> <p>Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)</p>	<p>Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.</p> <p>Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<b>BEETASALPAAJAT</b>		
<p>Karvediloli Metoprololi Timololi</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun darunaviiriä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.</p>
<b>KALSIUMINESTAJAT</b>		

<p>Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili</p>	<p>Ei tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)</p>	<p>Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<b>KORTIKOSTEROIDIT</b>		
<p>Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)</p>	<p>Flutikasoni: Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenivat merkittävästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.</p> <p>Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.</p>	<p>Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten suppression, kehittymistä. Samanaikaista käyttöä CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien kanssa ei suositella, elleivät potilaan mahdollisesti saamat edut ole riskejä suuremmat. Potilasta pitää tällöin tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten havaitsemiseksi. Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.</p>
<p>Deksametasoni (systeemisesti käytetty)</p>	<p>Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)</p>	<p>Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<b>ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT</b>		

Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.
<b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLAAKKEET</b>		
<b>NS3-4A-proteasin estäjät</b>		
Elbasviiri/ gratsopreviiri	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)	Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen kanssa ei suositella.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa. (CYP450:n induktio)	Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma- valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
<b>HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rhabdomyolyyssia. Näin ollen darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3–4- kertainen atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5– 10-kertainen atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2- kertainen # yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.
Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatiini C <sub>min</sub> ND pravastatiini C <sub>max</sub> ↑ 63 % ¶ yhdessä rajatussa alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5- kertaiseksi	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiini- hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
Rosuvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	rosuvastatiini AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> perustuu julkaisuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa  rosuvastatiini AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800 mg/150 mg) yhdistelmän kanssa	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
<b>MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET</b>		
Lomitapidi	Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidiä sitovasta. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	# darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C <sub>min</sub> ↔ # darunaviiri C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
<b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi  Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantien terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.  Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.

<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO</b>		
Metadoni yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 24 %  Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa sitä vastoin suurentaa plasman metadonipitoisuutta (ks. kobisistaatin valmisteyhteenveto).	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun Darunavir Medical Valley -valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoito aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C <sub>min</sub> ↔ buprenorfiini C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfiini C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloksoni AUC ↔ naloksoni C <sub>min</sub> ND naloksoni C <sub>max</sub> ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisessä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Medical Valley -valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattitoksisuuden havaitsemiseksi.
Fentanyyli Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua Darunavir Medical Valley -valmistettä käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
<b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Drospirenoni Etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa)	Ei tutkittu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.  drospirenoni AUC ↑ 58 % <sup>€</sup> drospirenoni C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenoni C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>€</sup> etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % <sup>€</sup> etinyyliestradioli C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinyyliestradioli C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>€</sup> <sup>€</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa	Jos Darunavir Medical Valley -valmistettä käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä

<p>Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>etinyyliestradioli AUC ↓ 44 %<sup>β</sup> etinyyliestradioli C<sub>min</sub> ↓ 62 %<sup>β</sup> etinyyliestradioli C<sub>max</sub> ↓ 32 %<sup>β</sup> noretisteroni AUC ↓ 14 %<sup>β</sup> noretisteroni C<sub>min</sub> ↓ 30 %<sup>β</sup> noretisteroni C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup> <sup>β</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa</p>	<p>tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen kanssa.</p> <p>Jos potilas käyttää estrogeenia hormonikorvaushoitoa, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.</p>
<b>OPIOIDIANTAGONISTI</b>		
<p>Naloksegoli</p>	<p>Ei tutkittu.</p>	<p>Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.</p>
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilfiili Tadalafiili Vardenafiili</p>	<p>Yhteisvaikutustutkimuksessa # todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.</p>	<p>Avanafiilin käyttö yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafiliin, vardenafiilin tai tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.</p>



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

		otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä Darunavir Medical Valley -valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>ENNENAIKAISEN SIEMENSYÖKSYN HOITO</b>		
Dapoksetiini	Ei tutkittu.	Tehostetun Darunavir Medical Valley -valmisteen ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
<b>UROLOGISET LÄÄKKEET</b>		
Fesoterodiini Solifenasiini	Ei tutkittu.	Käytettävä varoen. Potilasta pitää tarkkailla fesoterodiiniin tai solifenasiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi. Fesoterodiinin tai solifenasiinin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

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

† Darunaviiriin ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen sekä muiden HIV-proteasiin estäjien (esim. (fos)amprenaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilailla ei ole osoitettu. Tämänhetkisten hoitosuosituksen mukaan kaksoishoitoa proteasiin estäjillä ei yleensä suositella.

‡ Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

Darunavir Medical Valley -valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö darunaviiri ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1 000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi darunaviiria saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä missään tilanteissa.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteeseen kliinisen kehitysvaiheen (N = 2 613 aiempaa hoitoa saanutta potilasta, joille aloitettiin hoito darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä annoksella 600 mg/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) aikana 51,3 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Potilaiden hoidon kokonaiskeston keskiarvo oli 95,3 viikkoa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportteina ilmoitetut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia reaktioita olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti, elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, trombosytopenia, osteonekroosi, ripuli, hepatiitti ja kuume.

Aiemmin hoitamattomille potilaille annoksella 800/100 mg kerran vuorokaudessa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili oli 96 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä samankaltainen kuin aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettu turvallisuusprofiili darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidossa annoksella 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, pahoinvointia lukuun ottamatta, jota esiintyi yleisemmin aiemmin hoitamattomilla potilailla. Esiintynyt pahoinvointi oli vaikeusasteeltaan lievää. 192 viikon tietojen perusteella tehdyssä analyysissä ei todettu uusia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä, kun aiemmin hoitamattomille potilaille annoksilla 800/100 mg kerran vuorokaudessa annettu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoido oli kestänyt keskimäärin 162,5 viikkoa.

#### Haittavaikutustaulukko

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex

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

hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonneet veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verioksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GGT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
yleinen	ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, yleistynyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäntyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinfosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankoli hasten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteiuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, nykturia, tiheävirtsausuus
harvinainen	heikentynyt kreatiniinipuhdistuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	

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

#### Kuvaus eräistä hättävistä vaikutuksista

##### *Ihottuma*

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

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää. Ihottuman, jonka tutkija katsoi liittyvän lääkehoitoon, yleisyys oli samaa luokkaa.

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

##### *Metaboliset parametrit*

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

##### *Luuston ja lihasten poikkeavuudet*

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

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

##### *Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

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

##### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

#### Pediatriset potilaat

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

- 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektoitunutta iältään 6–17-vuotiasta ja vähintään 20 kg:n painoista pediatria potilasta, jotka saivat darunaviiritablettien ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä muiden

antiretroviruslääkkeiden kanssa.

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatria potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

#### Muut erityisryhmät

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 1 968 potilaasta 236:llä oli myös B- tai C-hepatiitti. Hepatiittipotilailla maksan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa todennäköisemmin koholla kuin potilailla, joilla ei ollut kroonista virushepatiittia, ja myös transaminaasiarvojen kohoaminen hoidon aikana oli todennäköisempää (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Darunaviiriyliannostuksen hoito koostuu yleisistä tukitoimista, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Darunaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

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

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

### Resistenssi

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

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

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviirin  $EC_{50}$ -arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaisuutus lähtötilanteessa oli  $\leq 10$ , ne olivat herkkiä; kun kerrannaisuutus lähtötilanteessa oli > 10–40, herkkyys oli heikentynyt; ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuutus lähtötilanteessa oli > 40, olivat resistenttejä (ks. Kliinisten tutkimusten tulokset).

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

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

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

	ARTEMIS Viikko 192	ODIN Viikko 48		TITAN Viikko 48
	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 343	Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa N = 294	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa N = 296	Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa N = 298
Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebound-potilaita	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)



virologista suppressiota				
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteaasin estäjämutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaasin estäjäresistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyypit, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

### Ristiresistenssi

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

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

### Kliinisten tutkimusten tulokset

#### Aikuispotilaat

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

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

**TITAN** on satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, vaiheen III tutkimus, jossa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla, lopinaviirilla aiemmin hoitamattomilla HIV-1-infektioituneilla aikuispotilailla. Molempien hoitoryhmien potilaat

saivat optimoitua peruslääkitystä (optimised background regimen, OBR), johon kuului vähintään kaksi antiretroviruslääkettä (NRTI-lääkkeet joko yhdessä NNRTI-lääkkeiden kanssa tai ilman).

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

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

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

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

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

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

**ODIN** on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviirin/ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviirin/ritonaviirin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla HIV-1-infektiopotilailla, joiden genotyypiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (eli V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ja HIV-1 RNA -määrä oli seulonnassa > 1 000 kopiota/ml. Tehon analyysi perustuu 48 viikon hoitoon (ks. seuraava taulukko). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

ODIN			
Tulokset	Darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + OBR N = 294	Darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR N = 296	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (kopiota/ml) < 100,000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Lähtötilanteen CD4 <sup>+</sup> - solumäärä (x 10 <sup>6</sup> /l) ≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
HIV-1-alatyppi Tyyppi B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)

Tyyppi AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tyyppi C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Muu <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4 <sup>+</sup> -solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon

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

d Keskiarvojen erot

e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoa ei saa antaa antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille potilaille, joilla on yksi tai useampi darunaviiriresistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on  $\geq 100\ 000$  kopiota/ml tai CD4<sup>+</sup>-solumäärä < 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyyppi on muu kuin B, on vain vähän tietoja. **POWER 1 ja POWER 2** ovat satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia, joissa verrattiin darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrokkiryhmään, joka sai tutkijan valitsemaa proteaasin estäjähoitoa. Verrokkiryhmän tutkimushenkilöt olivat HIV-1- potilaita, joiden kohdalla useampi kuin yksi jotakin proteaasin estäjää sisältänyt lääkitys oli epäonnistunut. Optimoitua peruslääkitykseen kuului kummassakin tutkimuksessa ainakin kaksi NRTI-lääkettä yhdessä enfuvirtidin kanssa tai ilman sitä.

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

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

a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

b Laskelmat perustuivat viimeisimpään havaintoon (last observation carried forward, LOCF).

c 95 %-n luottamusväli.

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

Niistä 59 tutkimushenkilöstä, joilla saavutettiin täydellinen virologinen suppressio (< 50 kopiota/ml)

viikolla 48, 47:llä (80 % viikolla 48 hoitovasteen saavuttaneista) vaste oli säilynyt myös viikolla 96.

*Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste*

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Tutkimuksessa potilaat, joiden pelättiin keskeyttävän hoidon ritonaviirin oraaliuokseen liittyvän

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin darunaviirin ja ritonaviirin (600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 800/100 mg kerran vuorokaudessa) käyttöä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa 36:llä raskaana olleella naisella (kummassakin ryhmässä 18 naista) toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Virologinen vaste säilyi kummassakin tutkimusryhmässä koko tutkimusjakson ajan. Virus ei siirtynyt äidistä lapseen, kun 31 tutkittavaa jatkoi antiretroviruslääkehoitoa synnytykseen saakka. HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten tunnettuun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän turvallisuusprofiiliin tehdyssä vertailussa ei havaittu uusia kliinisesti oleellisia turvallisuuslöydöksiä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

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

### Imeytyminen

Suun kautta otettu darunaviiri imeytyy nopeasti. Kun samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ritonaviiria, darunaviirin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2,5–4,0 tunnissa. Suun kautta annetun 600 mg:n darunaviirikerta-annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 37 %, kun lääke annetaan yksinään, mutta hyötyosuus suurenee noin 82 %:iin, kun samanaikaisesti annetaan 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Ritonaviiri tehostaa darunaviirin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun potilaalle annetaan suun kautta 600 mg:n kerta-annos darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

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

### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Aiemmin hoitoa saaneilla 74:llä 6–17-vuotiaalla ja vähintään 20 kg:n painoisella lapsipotilaalla tehty

kahdesti vuorokaudessa annetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokineettinen analyysi osoitti, että käytetyillä darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän painonmukaisilla annoksilla näiden lasten altistus darunaviirille oli verrannollinen aikuisilla todettuun altistukseen, kun aikuisille oli annettu darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää annoksella 600 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokineetiikka 10:llä iältään 3 – < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 – < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatriisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti darunaviirialtistukseen, joka oli verrannollinen aikuisilla kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin/ritonaviirin (800/100 mg) yhdistelmän jälkeen todettuun darunaviirialtistukseen nähden (ks. kohta 4.2). Iältään 3 – < 18-vuotiaiden pediatrien potilaiden darunaviirialtistuksen farmakokineettinen mallinnus ja simulaatio varmistivat lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaitut darunaviirialtistukset ja mahdollistivat kerran vuorokaudessa otettavan Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmän painoon perustuvan annosmäärityksen vähintään 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille, jotka joko eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai ovat saaneet aiempaa hoitoa, mutta darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita DRV-RAMEja\* ei ole esiintynyt ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup>-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Sukupuoli*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmällä (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehdyssä moniannostutkimuksessa todettiin, että darunaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat lievää (Child–Pugh-luokka A, n = 8) ja

keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B, n = 8) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla samaa luokkaa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuudet olivat kuitenkin noin 55 % (Child–Pugh-luokka A) ja 100 % (Child–Pugh-luokka B) korkeammat. Tämän nousun kliinistä merkitystä ei tunneta ja siksi darunaviiria tulee antaa varoen. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutuksia darunaviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 12)<sup>a</sup></b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 12)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup>  $AUC_{12h}$ -arvon n = 11

<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b>			
<b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b> (keskiarvo ± keskihajonta)	<b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 17)</b>	<b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 15)</b>	<b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavat: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  28 %,  $AUC_{12h}$  26 % ja  $C_{min}$  26 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  18 % ja  $AUC_{12h}$  16 % pienemmät ja  $C_{min}$  2 % suurempi synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneiden naisten keskimääräiset yksilölliset darunaviiriarvot (sitoutumattoman ja sitoutuneen darunaviirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  ja  $C_{min}$ ) olivat pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna seuraavasti: toisella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  33 %,  $AUC_{24h}$  31 % ja  $C_{min}$  30 % pienemmät ja kolmannella raskauskolmanneksella  $C_{max}$  29 %,  $AUC_{24h}$  32 % ja  $C_{min}$  50 %



pienemmät synnytyksen jälkeisiin arvoihin verrattuna.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa pelkkää darunaviiria on annettu hiirille, rotille ja koirille, ja darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää on annettu rotille ja koirille. Näissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat suurimmillaan vastanneet kliinistä altistustasoa. Toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja koiralla darunaviirihoidolla todettiin vain vähän vaikutuksia. Jyrsijöillä kohde-elimiksi osoittautuivat hematopoieettinen järjestelmä, veren hyytymisjärjestelmä, maksa ja kilpirauhanen. Tutkimuksissa todettiin vaihtelevaa mutta vähäistä punasoluparametrien laskua ja aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan pitenemistä.

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1 000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästyi hieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdyksireaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon kautta, ja/tai emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuisille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuisilla rotilla ei havaittu lääkkestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1 000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

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

Darunaviirin karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla. Lääkeainetta annettiin 104 viikon ajan nenä-mahaletkulla hiirille vuorokausiannoksella 150, 450 ja 1 000 mg/kg ja rotille annoksella 50, 150 ja 500 mg/kg. Molempien lajien uroksilla ja naarailta havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhashasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviirialtistus

(AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

Kun darunaviiria oli annettu kahden vuoden ajan altistustasolla, joka oli yhtä suuri tai pienempi kuin ihmisellä todettu altistus, havaittiin muutoksia munuaisissa hiirillä (nefroosi) ja rotilla (krooninen progressiivinen nefropatia). Darunaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimussarjassa, johon sisältyi Amesin bakteerien mutageenisuustesti, ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeamat ja hiiren *in vivo* -mikrotumatesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Sisäkerros

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K30  
Krospovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi

#### Ulkokerros

Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

Päällyste (oranssi-1), aineosat:  
Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Makrogolit (E1521)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Paraoranssi (E110)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pahvipakkauksessa oleva valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki ja induktiosinetöinti sekä pakkausseloste.

Pakkauskoko: Yksi 60 tabletin purkki.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

600 mg (35236)

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.11.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.8.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir Medical Valley 600 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir (som darunavirpropylenglykolsolvat).

### *Hjälpämnen med känd effekt*

En filmdragerad tablett innehåller 2,88 mg para-orange aluminiumlack (E110).

En filmdragerad tablett innehåller 113,90 mg laktosmonohydrat.

En filmdragerad tablett innehåller 83,33 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Orange, oval tablett präglad med "600" på ena sidan och med dimensionerna: längd  $20,2 \pm 0,2$  mm, bredd  $10,2 \pm 0,2$  mm och tjocklek  $6,8 \pm 0,4$  mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Darunavir Medical Valley administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter med humant immunbristvirus (HIV-1)-infektion (se avsnitt 4.2).

Darunavir Medical Valley 600 mg-tabletter kan användas för att uppnå passande doseringar (se avsnitt 4.2):

- för behandling av HIV-1-infektion hos vuxna patienter med erfarenhet av antiretroviral behandling (ART-erfarna), inklusive de höggradigt behandlingserfarna.
- för behandling av HIV-1-infektion hos pediatrika patienter från 3 års ålder och som väger minst 15 kg.

Vid beslut att påbörja behandling med Darunavir Medical Valley och lågdos-ritonavir ska den enskilda patientens tidigare behandlingshistorik och eventuella mutationer associerade med de olika substanserna noggrant övervägas. Genotypiska eller fenotypiska tester (om tillgängliga) och behandlingshistorik ska fungera som vägledning för behandling med Darunavir Medical Valley (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion. Efter att behandling med Darunavir Medical Valley har påbörjats ska patienter rådas att inte ändra doseringen, doseringsformen eller avbryta behandlingen utan att diskutera med sin läkare.

#### Dosering

Darunavir Medical Valley måste alltid ges oralt tillsammans med lågdos-ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Innan behandling med Darunavir Medical Valley sätts in ska således produktresumén för ritonavir studeras.

Darunavir finns eventuellt även som oral suspension för användning till patienter som inte kan svälja darunavirtabletter.

*Vuxna patienter med erfarenhet av antiretroviral behandling (ART-erfarna vuxna patienter)*

Den rekommenderade doseringen är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med föda. Darunavir 75 mg, 150 mg och 600 mg-tabletter kan användas för att uppnå regimen 600 mg två gånger dagligen.

Användning av 75 mg- och 150 mg-tabletter för att uppnå den rekommenderade dosen är lämpligt, när det finns en risk för överkänslighet mot specifika färgämnen eller svårigheter att svälja 600 mg-tabletter.

*Vuxna patienter utan tidigare antiretroviral behandling (ART-naiva vuxna patienter)*

För doseringsrekommendationer till ART-naiva patienter, se produktresumén för Darunavir Medical Valley 800 mg-tabletter.

*ART-naiva pediatrika patienter (3–17 år som väger minst 15 kg)*

Den viktbaserade dosen av darunavir och ritonavir till pediatrika patienter visas i tabellen nedan.

<b>Rekommenderad dos för behandlingsnaiva pediatrika patienter (3–17 år) med Darunavir Medical Valley-tabletter och ritonavir<sup>a</sup></b>	
<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos (en gång dagligen tillsammans med föda)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg Darunavir Medical Valley /100 mg ritonavir en gång dagligen
≥30 kg – < 40 kg	675 mg Darunavir Medical Valley /100 mg ritonavir en gång dagligen
≥ 40 kg	800 mg Darunavir Medical Valley /100 mg ritonavir en gång dagligen

<sup>a</sup> ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

Darunavir oral suspension och tabletter med andra styrkor kan finnas tillgängliga för att uppnå lämplig dosering.

*ART-erfarna pediatrika patienter (3–17 år som väger minst 15 kg)*

Vanligtvis rekommenderas Darunavir Medical Valley två gånger dagligen taget med ritonavir tillsammans med föda.

En dosering med Darunavir Medical Valley en gång dagligen med ritonavir tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer förknippade med darunavirresistens (DRV-RAM)\* och som har plasma-HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4<sup>+</sup>-cellantal ≥ 100 celler x 10<sup>6</sup>/l.

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

Den viktbaserade dosen av Darunavir Medical Valley och ritonavir till pediatrika patienter visas i tabellen nedan. Den rekommenderade dosen Darunavir Medical Valley med lågdos-ritonavir ska inte överskrida den rekommenderade dosen för vuxna (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen).

<b>Rekommenderad dos för behandlingserfarna pediatrika patienter (3–17 år) med Darunavir Medical Valley tabletter och ritonavir<sup>a</sup></b>		
<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos (en gång dagligen med föda)</b>	<b>Dos (två gånger dagligen med föda)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg Darunavir Medical Valley/ 100 mg ritonavir en gång dagligen	375 mg Darunavir Medical Valley/ 50 mg ritonavir två gånger dagligen
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg Darunavir Medical Valley/ 100 mg ritonavir en gång dagligen	450 mg Darunavir Medical Valley/ 60 mg ritonavir två gånger dagligen
≥ 40 kg	800 mg Darunavir Medical Valley/ 100 mg ritonavir en gång dagligen	600 mg Darunavir Medical Valley/ 100 mg ritonavir två gånger dagligen

<sup>a</sup> ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

För ART-erfarna pediatrika patienter rekommenderas HIV-genotyptestning. Om HIV-genotyptestning inte är möjlig, rekommenderas emellertid dosering av darunavir/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som är behandlingsnaiva för HIV-proteashämmare, och dosering två gånger dagligen rekommenderas till patienter som har erfarenhet av behandling med HIV-proteashämmare.

Användning av endast 75 mg och 150 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension för att uppnå rekommenderad dos av Darunavir Medical Valley kan vara lämplig när det finns en möjlig överkänslighet mot särskilda färgämnen.

#### *Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en dos, och om det har gått mindre än 6 timmar sedan en dos Darunavir Medical Valley och/eller ritonavir normalt skulle ha tagits, ska patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen Darunavir Medical Valley och ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 6 timmar efter att dosen skulle ha tagits, ska patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

Denna anvisning är baserad på halveringstiden för darunavir, som är 15 timmar i närvaro av ritonavir, och det rekommenderade dosintervallet på cirka 12 timmar.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter intag av läkemedlet ska en till dos av Darunavir Medical Valley med ritonavir tas med föda så snart som möjligt. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter intag av läkemedlet behöver patienten inte ta en till dos av Darunavir Medical Valley med ritonavir förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad, och därför ska Darunavir Medical Valley användas med försiktighet i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Darunavir metaboliseras via levern. Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt (Child–Pugh-klass A) eller måttligt (Child–Pugh-klass B) nedsatt leverfunktion. Darunavir Medical Valley ska dock användas med försiktighet hos dessa patienter. Farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion finns inte tillgängliga. Gravt nedsatt leverfunktion kan leda till en ökning av darunavirexponeringen och en försämring av dess säkerhetsprofil. Darunavir Medical Valley får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrik population*

Darunavir/ritonavir ska inte användas till barn som väger under 15 kg, eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1). Darunavir/ritonavir ska av säkerhetsskäl inte användas av barn under 3 år (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Den viktbaserade doseringen av Darunavir Medical Valley och ritonavir finns i tabellerna ovan.

##### *Graviditet och postpartum*

Ingen dosjustering krävs för darunavir/ritonavir under graviditet och postpartum. Darunavir Medical Valley/ritonavir ska bara användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.2).

#### Administreringssätt

Patienterna ska instrueras att ta Darunavir Medical Valley tillsammans med lågdos-ritonavir inom 30 minuter efter avslutad måltid. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt (Child–Pugh-klass C) nedsatt leverfunktion.

Kombinationen av starka CYP3A-inducerare såsom rifampicin och Darunavir Medical Valley tillsammans med lågdos-ritonavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av darunavir och lågdos-ritonavir med aktiva substanser, vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser. Dessa aktiva substanser inkluderar t.ex.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkicin, när det används till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)
- ergotderivat (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin och metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol (se avsnitt 4.5)
- triazolam, oralt administrerat midazolam (för försiktighet vid användning av parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5)
- sildenafil, när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin och lomitapid (se avsnitt 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Regelbunden utvärdering av virologiskt svar tillrådes. Vid uteblivet eller förlust av virologiskt svar ska resistensbestämning utföras.

Darunavir Medical Valley måste alltid ges oralt med lågdos-ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.2). Därför måste produktresumén för ritonavir konsulteras innan behandling med Darunavir Medical Valley sätts in.

En ökning av dosen ritonavir jämfört med den som rekommenderas i avsnitt 4.2 påverkade inte signifikant koncentrationerna av darunavir. Ritonavirdosen bör inte ändras.

Darunavir binder i huvudsak till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denna proteinbindning är koncentrationsberoende och indikerar att mättnad av bindning kan uppkomma. Därför kan en minskad



proteinbindning (genom bortträngning) av läkemedel som är höggradigt bundna till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein inte uteslutas (se avsnitt 4.5).

#### ART-erfarna patienter – dosering en gång dagligen

Darunavir i kombination med kobicistat eller lågdos-ritonavir en gång dagligen till ART-erfarna patienter ska inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller HIV-1 RNA  $\geq 100\ 000$  kopior/ml eller CD4<sup>+</sup>-cellantal  $< 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2). Kombinationer med annan optimerad bakgrundsregim (OBR) än  $\geq 2$  NRTI-preparat har inte studerats i denna population. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra HIV-1-subtyper än B (se avsnitt 5.1).

#### Pediatrik population

Darunavir rekommenderas inte för användning till pediatrika patienter under 3 år eller som väger mindre än 15 kg (se avsnitt 4.2 och 5.3).

#### *Graviditet*

Darunavir/ritonavir ska användas under graviditet endast om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. Försiktighet ska iakttas hos gravida kvinnor som samtidigt får läkemedel som ytterligare kan minska darunavirexponeringen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### Äldre

Det finns begränsad information gällande användning av darunavir hos patienter som är 65 år eller äldre, och försiktighet ska iakttas vid administrering av darunavir till äldre patienter, med tanke på den högre förekomsten av nedsatt leverfunktion, annan samtidig sjukdom eller annan behandling (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Svåra hudreaktioner

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (N = 3 063) för darunavir/ritonavir rapporterades svåra hudreaktioner, som kan åtföljas av feber och/eller förhöjda transaminaser, hos 0,4 % av patienterna. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Stevens-Johnsons syndrom har observerats i sällsynta fall ( $< 0,1$  %), och efter marknadsintroduktion har toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos rapporterats. Behandling med Darunavir Medical Valley ska omedelbart avbrytas, om tecken och symtom på svåra hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, svåra utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

Hudutslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandling med både darunavir/ritonavir och raltegravir, jämfört med patienter som fick darunavir/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan darunavir (se avsnitt 4.8).

Darunavir innehåller en sulfonamiddel. Darunavir Medical Valley ska användas med försiktighet till patienter med känd sulfa-allergi.

#### Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad hepatit (t.ex. akut hepatit, cytolytisk hepatit) har rapporterats med darunavir. Under det kliniska utvecklingsprogrammet (N = 3 063) med darunavir/ritonavir rapporterades hepatit hos 0,5 % av patienterna som fick antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med en redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk hepatit B eller C, har en ökad risk för leverfunktionsabnormaliteter, inklusive svåra och potentiellt fatale leverbiverkningar. Om patienten samtidigt behandlas med antiviral terapi mot hepatit B eller C, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Lämpliga laborietester ska utföras innan terapi med darunavir/ritonavir påbörjas, och patienterna ska övervakas under behandlingen. Ökad ASAT-/ALAT-övervakning ska övervägas hos patienter med underliggande kronisk hepatit eller cirros eller hos patienter med förhöjda transaminaser innan behandling, speciellt under de första månaderna av behandling med darunavir/ritonavir.

Om det finns tecken på ny eller förvärrad leverdysfunktion (inklusive kliniskt signifikant höjning av leverenzymerna och/eller symtom som trötthet, aptitlöshet, illamående, gulsot, mörk urin, ömhet över levern, hepatomegali) hos patienter som använder darunavir/ritonavir, ska uppehåll eller avbrytande av behandling omedelbart övervägas.

### Patienter med andra samtidiga sjukdomar

#### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för darunavir har inte fastställts hos patienter med grava leversjukdomar, och Darunavir Medical Valley är därför kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir ska darunavir användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för darunavir/ritonavir krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom darunavir och ritonavir i hög grad är bundna till plasmaproteiner, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys. Således krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Patienter med hemofili*

Det har förekommit rapporter om ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartros, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med proteashämmare. Vissa patienter fick extra tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte behandlingen med proteashämmare eller återinsattes om behandlingen hade upphört. Ett orsakssamband har föreslagits, även om verkningsmekanismen inte är klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

#### *Vikt och metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt, medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på kliniskt lämpligt sätt.

### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (innefattande användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunosuppression, högt BMI) har fall av osteonekros rapporterats i synnerhet hos patienter med avancerad HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterna ska rådas att söka läkare, om de drabbas av ledvärk, ledstelhet eller rörelsesvårigheter.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalvirus, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med darunavir och lågdos-ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till debut varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.8).

### Läkemedelsinteraktioner

Flera av interaktionsstudierna har utförts med lägre doser av darunavir än den rekommenderade. Effekten på samtidigt administrerade läkemedel kan därför underskattas, och klinisk monitorering av säkerheten kan vara nödvändig. För fullständig information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Efavirenz i kombination med bostrad Darunavir Medical Valley en gång dagligen kan resultera i suboptimal  $C_{min}$  för darunavir. Om efavirenz används i kombination med Darunavir Medical Valley, ska doseringen Darunavir Medical Valley/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas.

Livshotande och fatale läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (P-gp; se avsnitt 4.3 och 4.5).

Darunavir Medical Valley 600 mg-tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Darunavir Medical Valley 600 mg-tabletter innehåller para-orange aluminiumlack (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Darunavir Medical Valley 600 mg-tabletter innehåller propylenglykol.

Darunavir Medical Valley 600 mg-tabletter innehåller 83,33 mg propylenglykol per filmdragerad tablett. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas, såsom etanol, kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **Läkemedel som kan påverkas av darunavir bostrad med ritonavir**

Darunavir och ritonavir är hämmare av CYP3A, CYP2D6 och P-gp. Samtidig administrering av darunavir/ritonavir med läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP3A och/eller CYP2D6 eller transporteras av P-gp kan leda till ökad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

Samtidig administrering av darunavir/ritonavir och läkemedel som har en eller flera aktiva metaboliter bildade av CYP3A kan orsaka sänkta plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter, vilket kan leda till att de förlorar sin terapeutiska effekt (se interaktionstabellen nedan).

Darunavir samadministrerad med lågdos-ritonavir får inte kombineras med läkemedel, vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A och för vilka ökad systemisk exponering förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser (snävt terapeutiskt index) (se avsnitt 4.3).

Den totala farmakokinetiska förstärkningseffekten av ritonavir var en cirka 14-faldig ökning av den systemiska exponeringen för darunavir, när en enkeldos på 600 mg darunavir gavs oralt i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Darunavir får således bara användas i kombination med lågdos-ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

En klinisk studie, där man använde en blandning av läkemedel som metaboliseras via cytokromerna CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, visade en ökning av aktiviteten hos CYP2C9 och CYP2C19 och en hämning av aktiviteten hos CYP2D6 i närvaro av darunavir/ritonavir, vilket kan tillskrivas närvaron av ritonavir i lågdos. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket skulle kunna öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. warfarin) och CYP2C19 (t.ex. metadon) kan leda till

minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Även om effekten på CYP2C8 endast har studerats *in vitro*, kan samtidig administrering av darunavir och ritonavir och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C8 (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Ritonavir hämmar transportörerna P-glykoprotein, OATP1B1 och OATP1B3, och samtidig administrering med substrat för dessa transportörer kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa föreningar (t.ex. dabigatranetexilat, digoxin, statiner och bosentan, se interaktionstabellen nedan).

### **Läkemedel som påverkar exponeringen för darunavir/ritonavir**

Darunavir och ritonavir metaboliseras via CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet skulle kunna förväntas öka clearance av darunavir och ritonavir och leda till lägre plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir (t.ex. rifampicin, johannesört, lopinavir). Samtidig administrering av darunavir och ritonavir och andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och ritonavir och kan leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir (t.ex. indinavir, azolantimykotika såsom klotrimazol). Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

### **Interaktionstabell**

Interaktioner mellan darunavir/ritonavir och antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel anges i tabellen nedan. För varje farmakokinetisk parameter baseras pilens riktning på det 90-procentiga konfidensintervallet för den geometriska medelkvoten som är inom ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller över ( $\uparrow$ ) intervallet 80–125 % (ej fastställd anges som "ND").

Flera av interaktionsstudierna (markerade med # i tabellen nedan) har utförts med lägre doser av darunavir än vad som rekommenderas eller med en annan doseringsregim (se avsnitt 4.2 Dosering). Effekterna på läkemedel som administreras samtidigt kan därmed vara underskattade, och klinisk kontroll av säkerheten kan vara indicerat.

Nedanstående lista över exempel på interaktioner mellan läkemedel är inte heltäckande och därför ska man konsultera produktinformationen för varje läkemedel som administreras samtidigt med Darunavir Medical Valley för information relaterad till metabolismväg, interaktionsväg, potentiella risker och särskilda åtgärder som ska vidtas med avseende på samtidig administrering.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b><i>Integrashämmare</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 % dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38 % dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	Darunavir administrerad med lågdos-ritonavir och dolutegravir kan användas utan dosjustering.
Raltegravir	Vissa kliniska studier tyder på att raltegravir kan orsaka en liten sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.	För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Kombinationen darunavir/lågdos-ritonavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
<b><i>Nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI)</i></b>		

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C <sub>min</sub> ND didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinationen darunavir/lågdos-ritonavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter darunavir/ritonavir givet med mat.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen†	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofovir p.g.a. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat, när darunavir/lågdos-ritonavir ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av Darunavir Medical Valley med lågdos ritonavir.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abakavir, vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner mellan dessa läkemedel och darunavir/lågdos-ritonavir.	Darunavir/lågdos-ritonavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.
<b>Icke-nukleosida/nukleotida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirenz p.g.a. CYP3A-hämning) (↓ darunavir p.g.a. CYP3A-induktion)	Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat, när darunavir/lågdos-ritonavir ges i kombination med efavirenz.  Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal C <sub>min</sub> för darunavir. Om efavirenz används i kombination med darunavir/ritonavir, ska doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.4).
Etravirin 100 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data (↑ nevirapin p.g.a. CYP3A-hämning)	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir och nevirapin kan användas utan dosjusteringar.
Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.
<b>HIV-proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos-ritonavir †</b>		
Atazanavir 300 mg en gång dagligen	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen.	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir och atazanavir kan användas utan dosjusteringar.
Indinavir 800 mg två gånger dagligen	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.	Vid användning i kombination med darunavir/lågdos-ritonavir kan dosjustering av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.
Sakvinavir 1 000 mg två gånger dagligen	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % sakvinavir AUC ↓ 6 %	Darunavir/lågdos-ritonavir i kombination med sakvinavir rekommenderas inte.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
	sakvinavir $C_{\min}$ ↓ 18 % sakvinavir $C_{\max}$ ↓ 6 %  Sakvinavir: jämförelse av sakvinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen mot sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med sakvinavir 1 000 mg två gånger dagligen.	
<b>HIV-Proteashämmare (PI) – med samtidig administrering av lågdos-ritonavir<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir $C_{\min}$ ↑ 23 % lopinavir $C_{\max}$ ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> darunavir $C_{\min}$ ↓ 51 % <sup>‡</sup> darunavir $C_{\max}$ ↓ 21 % <sup>‡</sup>	På grund av en 40-procentig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av darunavir/lågdos-ritonavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↔ lopinavir $C_{\min}$ ↑ 13 % lopinavir $C_{\max}$ ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir $C_{\min}$ ↓ 55 % darunavir $C_{\max}$ ↓ 21 % <sup>‡</sup> baserat på icke dosnormaliserade värden	
<b>CCR5-ANTAGONISTER</b>		
Maravirok 150 mg två gånger dagligen	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok $C_{\min}$ ND maravirok $C_{\max}$ ↑ 129 % darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data	Dosen av maravirok ska vara 150 mg två gånger dagligen, när det administreras tillsammans med darunavir och en låg dos av ritonavir.
<b>α<sub>1</sub>-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av darunavir med lågdos-ritonavir och alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>ANESTETIKA</b>		
Alfentanil	Ej studerat. Metabolismen för alfentanil medieras via CYP3A och kan som sådan hämmas av darunavir administrerat med lågdos-ritonavir.	Samtidig användning med darunavir och lågdos-ritonavir kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
<b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon	Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Försiktighet är motiverad och, om möjligt, rekommenderas kontroller av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med darunavir med lågdos-ritonavir.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Darunavir administrerat med lågdos-ritonavir och amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61 % digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)	Med tanke på att digoxin har ett snävt terapeutiskt index rekommenderas att lägsta möjliga dos av digoxin ordineras initialt, om digoxin ges till patienter som står på behandling med darunavir/ritonavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 % # darunavir AUC ↓ 13 % # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir. (↑ klaritromycin som följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp)	Försiktighet ska iakttas, när klaritromycin kombineras med darunavir/lågdos-ritonavir.  För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
<b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b>		
Apixaban Edoxaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Ej studerat. Samtidig administrering av darunavir med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiumet, vilket kan leda till ökad blödningsrisk. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning).	Användning av bostrad darunavir och dessa antikoagulantia rekommenderas inte.
Dabigatran Tikagrelor	Ej studerat. Samtidig administrering av bostrad Darunavir Medical Valley kan leda till en kraftig ökning av exponeringen för dabigatran eller tikagrelor.	Samtidig administrering av bostrad Darunavir Medical Valley med dabigatran eller tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Klopidogrel	Ej studerat. Samtidig administrering av klopidogrel och bostrad Darunavir Medical Valley förväntas minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel och bostrad Darunavir Medical Valley rekommenderas inte.  Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.



<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Warfarin	Ej studerat. Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering med darunavir och lågdos-ritonavir.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras, när warfarin kombineras med darunavir/lågdos-ritonavir.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare. (induktion av CYP450-enzymerna).	Darunavir administrerad med lågdos-ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.
Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Ingen dosjustering rekommenderas för darunavir/ritonavir. Om det finns behov av att kombinera darunavir/ritonavir och karbamazepin, ska patienterna följas med avseende på potentiella karbamazepinrelaterade biverkningar. Karbamazepinkoncentrationerna ska följas och dosen ska titreras till adekvat behandlingssvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25 % till 50 % i närvaro av darunavir/ritonavir.
Klonazepam	Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad Darunavir Medical Valley med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad Darunavir Medical Valley med klonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen  Sertralin 50 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↓ 39 % paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Om antidepressiva administreras samtidigt med darunavir och lågdos-ritonavir, rekommenderas en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet baserat på en klinisk bedömning av antidepressivt svar. Dessutom ska patienter som står på en stabil dos av dessa antidepressiva läkemedel och påbörjar behandling med darunavir och lågdos ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig användning av darunavir administrerat med lågdos-ritonavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning).	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av darunavir med lågdos-ritonavir och dessa antidepressiva, och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig.
<b>ANTIEMETIKA</b>		

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Domiperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med bostrad Darunavir Medical Valley är kontraindicerad.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450-enzymen)	Vorikonazol ska inte administreras med darunavir och lågdos-ritonavir, om inte en bedömning av nytta-riskförhållandet motiverar användning av vorikonazol.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ej studerat. Darunavir Medical Valley kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itraconazol eller flukonazol kan öka darunavirkoncentrationen. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll rekommenderas. När samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg.
Klotrimazol	Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och darunavir som administreras samtidigt med lågdos-ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell)	
<b>MEDEL MOT GIKT</b>		
Kolkicin	Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin och darunavir och lågdos-ritonavir kan öka exponeringen för kolkicin. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	En reduktion av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion, när behandling med darunavir administrerat med lågdos-ritonavir är nödvändig. Kolkicin och darunavir med lågdos-ritonavir är kontraindicerat för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
<b>ANTIMALARIAMEDEL</b>		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinationen av darunavir och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; på grund av den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
<b>ANTIMYKOKBACTERIELLA MEDEL</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450-enzyminduktion). Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos-ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.	Kombinationen rifapentin och darunavir tillsammans med lågdos-ritonavir rekommenderas inte.  Kombinationen rifampicin och darunavir tillsammans med lågdos-ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg en gång varannan dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68 % darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39 % ** summan av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl)  Interaktionsstudien visade jämförbar daglig systemisk exponering för rifabutin vid behandling med 300 mg en gång dagligen enbart jämfört med behandling med 150 mg en gång varannan dag i kombination med darunavir/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en ca 10-faldig ökning av den dagliga exponeringen för den aktiva metaboliten 25-O-desacetylrifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C <sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data för jämförelse med en referensdos om 150 mg en gång dagligen saknas.  (Rifabutin är en inducerare av och ett substrat för CYP3A4.) En ökning av den systemiska exponeringen för darunavir observerades, när darunavir administrerat tillsammans med 100 mg ritonavir även administrerades tillsammans med rifabutin (150 mg en gång varannan dag).	En dosreduktion av rifabutin med 75 % av vanlig dos på 300 mg/dag (dvs. rifabutin 150 mg en gång varannan dag) och ökad övervakning med avseende på rifabutinrelaterade biverkningar är motiverat hos patienter som får kombinationen av Darunavir Medical Valley tillsammans med ritonavir. Vid säkerhetsproblem ska ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas. Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter ska beaktas. Baserat på säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir motiverar denna ökning av exponeringen för darunavir i närvaro av rifabutin inte någon dosjustering av darunavir/ritonavir. Baserat på farmakokinetisk modellering är denna dosreduktion på 75 % även applicerbar, om patienter får rifabutin i andra doser än 300 mg/dag.
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)	Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering med darunavir med lågdos-ritonavir.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Everolimus Irinotekan		<p>Detta kan eventuellt leda till en ökning av sådana biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel.</p> <p>Försiktighet ska iakttas, när ett av dessa cytostatika kombineras med darunavir och lågdos-ritonavir.</p> <p>Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och darunavir med lågdos-ritonavir rekommenderas inte.</p>
<b>ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Quetiapin	Ej studerat. Darunavir Medical Valley förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antipsykotika. (CYP3A-hämning).	Samtidig administrering av darunavir med lågdos-ritonavir och quetiapin är kontraindicerad, eftersom det kan öka quetiapinrelaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av quetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	En dossänkning kan krävas för dessa läkemedel, när de administreras samtidigt med darunavir och lågdos-ritonavir.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Samtidig administrering av darunavir med lågdos-ritonavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>BETABLOCKERARE</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av darunavir och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren ska övervägas.
<b>KALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ej studerat. Darunavir/lågdos-ritonavir kan förväntas öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalblockerare. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas, när dessa läkemedel administreras med darunavir/lågdos-ritonavir.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider som främst metaboliseras via CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Flutikason: I en klinisk studie, där ritonavir 100 mg-kapslar två gånger dagligen administrerades tillsammans med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 gånger dagligen) i 7 dagar till friska försökspersoner, ökade plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat signifikant, medan däremot basalnivåerna av kortisol minskade med cirka 86 % (90 % konfidensintervall 82–89 %). Större effekter kan förväntas, när flutikason inhaleras.</p> <p>Systemiska kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom och adrenal suppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason. Effekterna av hög systemisk exponering för flutikason på plasmanivåerna av ritonavir har ännu inte fastställts.</p> <p>Andra kortikosteroider: Interaktion ej studerad. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av darunavir och lågdos-ritonavir, vilket ger reducerade serumkoncentrationer av kortisol.</p>	<p>Samtidig användning av darunavir med lågdos-ritonavir och kortikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras via CYP3A kan öka risken för att patienten utvecklar systemiska kortikosteroideffekter, däribland Cushings syndrom och binjurehämmning.</p> <p>Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte, om inte den potentiella fördelen för patienten överväger risken. Om så är fallet, ska patienten övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter.</p> <p>Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.</p>
Dexametason (systemisk)	Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med darunavir/lågdos-ritonavir.
<b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och darunavir tillsammans med lågdos-ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan. Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-hämning)	Vid samtidig administrering med darunavir och lågdos-ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.
<b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b>		
<b>NS3-4A-proteashämmare</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir med lågdos-ritonavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av darunavir med lågdos-ritonavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Baserat på teoretiska överväganden kan bostrad Darunavir Medical Valley öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera bostrad Darunavir Medical Valley med glekaprevir/pibrentasvir.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
	(P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	
<b>NATURLÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir. (CYP450-induktion).	Darunavir och lågdos-ritonavir får inte användas samtidigt med produkter som innehåller johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se avsnitt 4.3). Om en patient redan tar johannesört, ska detta avslutas och virusnivåerna, om möjligt, kontrolleras. Exponering för darunavir (och även exponering för ritonavir) kan öka efter att johannesört har avslutats. Den inducerande effekten kan kvarstå under minst två veckor efter avslutad behandling med johannesört.
<b>HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer, när de administreras med darunavir och lågdos-ritonavir. (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin eller lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av darunavir och lågdos-ritonavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↑ 3–4-faldig atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5–10-faldig atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2-faldig # darunavir/ritonavir	När administrering av atorvastatin med darunavir/lågdos-ritonavir önskas, bör startdosen av atorvastatin vara 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret.
Pravastatin 40 mg enkeldos	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 %  <sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter.	När administrering av pravastatin med darunavir/lågdos-ritonavir krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt under övervakning av säkerheten.
Rosuvastatin 10 mg en gång dagligen	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir  rosuvastatin AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND § <sup>§</sup> med darunavir/kobicistat 800/150 mg	När administrering av rosuvastatin med Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt under övervakning av säkerheten.
<b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas bostrad Darunavir Medical	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
	Valley öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.  Samtidig användning av everolimus och Darunavir Medical Valley administrerat med lågdos-ritonavir rekommenderas inte.
<b>INHALERADE BETA-AGONISTER</b>		
Salmeterol	Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och darunavir tillsammans med lågdos-ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar av salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>		
Metadon individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %  Darunavir/kobicistat kan däremot öka plasmakoncentrationerna av metadon (se produktresumén för kobicistat).	Det krävs ingen dosjustering av metadon, när samtidig administrering med Darunavir Medical Valley/ritonavir påbörjas. En justering av metadondosen kan emellertid vara nödvändig vid samtidig administrering under en längre tidsperiod. Klinisk övervakning rekommenderas därför, eftersom underhållsdosen kan behöva justeras hos vissa patienter.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med Darunavir Medical Valley/ritonavir, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Fentanyl Oxikodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad Darunavir Medical Valley öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad Darunavir Medical Valley med dessa analgetika.
<b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)	Ej studerat med darunavir/ritonavir.  drospirenon AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>ε</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> med darunavir/kobicistat	När Darunavir Medical Valley administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.  Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas, när östrogenbaserade preventivmedel administreras med boostrad Darunavir Medical Valley.
Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen	etinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> noretisteron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretisteron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> noretisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> med darunavir/ritonavir	Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling ska övervakas kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.
<b>OPIOIDANTAGONIST</b>		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av boostrad Darunavir Medical Valley och naloxegol är kontraindicerad.
<b>FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE</b>		
För behandling av erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkeldos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkeldos om 25 mg sildenafil tillsammans med darunavir/lågdos-ritonavir.	Kombinationen avanafil och Darunavir Medical Valley med lågdos-ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir med sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerat, rekommenderas sildenafil i en enkeldos som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, vardenafil i en enkeldos som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller tadalafil i en enkeldos som inte överstiger 10 mg under 72 timmar.
För behandling av pulmonell arteriell hypertension	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension för



## INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL

Läkemedel per terapiområde	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendationer vid samtidig administrering
Sildenafil Tadalafil	Darunavir Medical Valley tillsammans med lågdos-ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)	samtidig administrering av Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir har inte fastställts. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med sildenafil (inklusive synstörningar, hypotoni, förlängd erektion och synkope). Därför är samtidig administrering av Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir och sildenafil, när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension, kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av tadalafil och Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir för behandling av pulmonell arteriell hypertension rekommenderas inte.

### PROTONPUMPSHÄMMARE

Omeprazol 20 mg en gång dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir Medical Valley/lågdos-ritonavir kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
-------------------------------------	---	---

### SEDATIVA/HYPNOTIKA

Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zolpidem	Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med Darunavir Medical Valley/ritonavir kan leda till en kraftig ökning av koncentrationerna av dessa läkemedel.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med Darunavir Medical Valley och lågdos-ritonavir, kan det leda till en kraftig ökning av koncentrationen av denna bensodiazepin. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam och andra proteashämmare tyder på en möjlig 3–4-faldig ökning av plasmanivåerna av midazolam.	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av Darunavir Medical Valley /lågdos-ritonavir och dessa sedativa/hypnotika, och en lägre dos sedativa/hypnotika ska övervägas.  Om parenteralt midazolam administreras med Darunavir Medical Valley och lågdos-ritonavir, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller i liknande miljö. Detta säkerställer noggrann klinisk kontroll och lämplig medicinsk behandling vid andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam ska övervägas, speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras.
Midazolam (oralt) Triazolam		Darunavir Medical Valley med lågdos-ritonavir med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
Dapoxetin	Ej studerat.	Administrering av bostrad Darunavir Medical Valley med dapoxetin är kontraindicerad.
<b>UROLOGISKA LÄKEMEDEL</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Ej studerat.	Ska användas med försiktighet. Ska övervakas för biverkningar förknippade med fesoterodin eller solifenacin. Dosminskning av fesoterodin eller solifenacin kan vara nödvändig.

# Studier har genomförts med lägre doser av darunavir än de rekommenderade eller med olika doseringar (se avsnitt 4.2 Dosering).

† Effekt och säkerhet vid användning av darunavir/100 mg ritonavir och andra proteashämmare mot HIV (t.ex. [fos]amprenavir, och tipranivir) har inte fastställts hos HIV-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.

‡ Studie genomfördes med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Som en allmän regel gäller, när man beslutar att använda antiretrovirala medel för behandling av HIV-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal transmission av HIV till det nyfödda barnet, att hänsyn ska tas till såväl djurdata som klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Adekvata data och välkontrollerade studier om graviditetsutfall från behandling av gravida kvinnor med darunavir saknas. Djurstudier tyder inte på några direkta skadliga effekter avseende dräktighet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Darunavir Medical Valley samadministrerat med lågdos-ritonavir ska endast användas under graviditet, om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

##### Amning

Det är okänt om darunavir utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag). Med hänsyn både till risken för överföring av HIV samt eventuella biverkningar hos det ammade barnet ska mödrar uppmanas att under inga omständigheter amma vid behandling med darunavir.

##### Fertilitet

Data rörande effekten av darunavir på fertilitet hos människa saknas. Ingen effekt på parning eller fertilitet har noterats vid behandling med darunavir till råttor (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Darunavir i kombination med ritonavir har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har dock rapporterats hos vissa patienter vid behandlingar innehållande darunavir och lågdos-ritonavir, och detta bör beaktas när man överväger en patients förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

#### **4.8 Biverkningar**

##### Summering av säkerhetsprofilen

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (N= 2 613 behandlingserfarna individer som påbörjade terapi med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen) upplevde 51,3 % av patienterna minst en biverkning. Den totala behandlingstiden för individerna var i medeltal 95,3 veckor. De mest frekventa biverkningarna rapporterade i kliniska studier och i spontanrapporter var diarré, illamående, utslag, huvudvärk och kräkningar. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var akut njursvikt, hjärtinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekros, diarré, hepatit och feber.

I 96-veckorsanalysen liknade säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen hos behandlingsnaiva vuxna patienter den som för hos darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos behandlingserfarna individer, utom för illamående, vilket observerades mer frekvent hos behandlingsnaiva individer. Detta var ett illamående av lätt intensitet. Inga nya säkerhetsrelaterade fynd kunde identifieras i 192-veckorsanalysen av behandlingsnaiva patienter, för vilka den genomsnittliga behandlingstiden med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen var 162,5 veckor.

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

*Biverkningar observerade med darunavir/ritonavir i kliniska studier och efter marknadsintroduktion.*

MedDRA-organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mindre vanliga	herpes simplex
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
mindre vanliga	trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni
sällsynta	förhöjt eosinofilantal
<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom, (läkemedels)överkänslighet
<i>Endokrina systemet</i>	
mindre vanliga	hypotyreoidism, förhöjd nivå av tyreoideastimulerande hormon i blodet
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	gikt, aptitlöshet, minskad aptit, viktnedgång, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blodet
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	sömlöshet
mindre vanliga	depression, desorientering, ångest, sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar, minskad libido
sällsynta	förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	huvudvärk, perifer neuropati, yrsel
mindre vanliga	

MedDRA-organsystem Frekvenskategori	Biverkning
sällsynta	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring, somnolens synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhythm
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubbnig
<i>Öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	vertigo
<i>Hjärtat</i>	
mindre vanliga	myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi
sällsynta	akut myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitationer
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypertoni, blodvallning
<i>Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum</i>	
mindre vanliga	dyspné, hosta, epistaxis, irritation i svalget
sällsynta	rinorré
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré
vanliga	kräkningar, illamående, buksmärta, förhöjd amylasnivå i blodet, dyspepsi, uppspänd buk, flatulens
mindre vanliga	pankreatit, gastrit, gastroesofagal refluxsjukdom, aftös stomatit, ulkning, muntorrhet, bukobehag, förstoppning, förhöjd lipasnivå, rapning, oral dysestesi
sällsynta	stomatit, hematemes, keilit, torra läppar, beläggning på tungan
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjt ALAT
mindre vanliga	hepatit, cytolytisk hepatit, hepatisk steatos, hepatomegali, förhöjd transaminasnivå, förhöjt ASAT, förhöjd bilirubinnivå i blodet, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
vanliga	utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa och kliande utslag), klåda
mindre vanliga	angioödem, generaliserade utslag, allergisk dermatit, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar, alopeci, akne, torr hud, nagelpigmentering
sällsynta	

MedDRA-organsystem Frekvenskategori	Biverkning
ingen känd frekvens	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatit, seborroisk dermatit, hudförändringar, xerodema  toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	myalgi, osteonekros, muskelkramper, muskelsvaghet, artralgi, extremitetssmärta, osteoporos, förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blodet
sällsynta	muskelstelhet, artrit, ledstelhet
<i>Njurar och urinvägar</i>	
mindre vanliga	akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sällsynta	minskat renalt kreatininclearance
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
vanliga	asteni, trötthet
mindre vanliga	feber, bröstsmärta, perifera ödem, sjukdomskänsla, värmekänsla, irritabilitet, smärta
sällsynta	frossbrytningar, onormal känsla, xeros

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Utslag*

I kliniska prövningar var utslag oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad, uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling. Vid svåra hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för raltegravir till behandlingserfarna patienter sågs utslag, oavsett orsak, oftare med regimer som innehöll darunavir/ritonavir + raltegravir jämfört med dem som innehöll darunavir/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan darunavir/ritonavir. Utslag som prövaren bedömde såsom läkemedelsrelaterade förekom i jämförbara frekvenser. De exponeringsjusterade frekvenserna för utslag (av alla orsaker) var 10,9; 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår; för läkemedelsrelaterade utslag var de 2,4; 1,1 respektive 2,3 per 100 patientår. De utslag som sågs i de kliniska studierna var lindriga till måttliga och ledde inte till någon utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

##### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

##### *Muskuloskeletala avvikelser*

Ökat CK, myalgi, myosit och i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats vid användningen av proteashämmare, speciellt i kombination med NRTI-preparat.

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till debut varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

### *Blödning hos hemofilpatienter*

Det har förekommit rapporter om ökad spontanblödning hos patienter med hemofili som får antiretrovirala proteashämmare (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Säkerhetsutvärderingen hos pediatrika patienter är baserad på en 48-veckorsanalys av säkerhetsdata från tre fas II-studier. Följande patientpopulationer utvärderades (se avsnitt 5.1):

- 80 ART-erfarna, HIV-1-infekterade pediatrika patienter från 6 till 17 år som vägde minst 20 kg, som behandlades med darunavirtabletter tillsammans med lågdos-ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 21 ART-erfarna, HIV-1-infekterade pediatrika patienter från 3 till < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg (16 deltagare vägde från 15 kg till < 20 kg), som behandlades med darunavir oral suspension tillsammans med lågdos-ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 12 ART-naiva, HIV-infekterade pediatrika patienter från 12 till 17 år och som vägde minst 40 kg, vilka fick darunavirtabletter med lågdos-ritonavir en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen hos dessa pediatrika patienter var totalt sett jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen.

### Andra speciella populationer

#### *Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus*

Bland 1 968 behandlingserfarna patienter som fått darunavir och ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hade 236 patienter en samtidig infektion med hepatit B eller C. Förhöjda transaminaser vid baseline och transaminasstegring under behandlingen var vanligare bland co-infekterade patienter än hos patienter utan kronisk virushepatit (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Erfarenhet av akut överdos med darunavir samadministrerat med lågdos-ritonavir hos människa är begränsad. Engångsdoser om upp till 3 200 mg darunavir som oral lösning ensamt och upp till 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir i kombination med ritonavir har administrerats till friska frivilliga utan ogynnsamma symtomatiska effekter.

Det finns ingen specifik antidot att tillgå. Behandling av överdos av darunavir består av allmänna stödjande åtgärder inklusive uppföljning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska

status. Eftersom darunavir i hög grad är proteinbundet, är det osannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE10.

#### Verkningsmekanism

Darunavir är en hämmare av dimeriseringen av och den katalytiska aktiviteten hos HIV-1-proteaset ( $K_D$  är  $4,5 \times 10^{-12} \text{M}$ ). Det hämmar selektivt delningen av HIV-kodade Gag-Pol-polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboratoriestammar och kliniska isolat av HIV-1 och laboratoriestammar av HIV-2 i akut infekterade T-cellslinjer, humana mononukleära celler från perifert blod och humana monocyter/makrofager med medianvärden för  $EC_{50}$  mellan 1,2 och 8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml). Darunavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av HIV-1-grupp M (A, B, C, D, E, F, G) och grupp O primära isolat med  $EC_{50}$ -värden mellan  $< 0,1$  och 4,3 nM.

Dessa  $EC_{50}$ -värden ligger väl under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87  $\mu\text{M}$  till  $> 100 \mu\text{M}$ .

#### Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistent virus från vildtyps HIV-1 var långsam ( $> 3$  år). Selektade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM.

Virus selektade under dessa förhållanden och som uppvisade nedsatt känslighet för darunavir (intervall: 23–50-faldig) innehöll 2 till 4 aminosyrasubstitutioner i proteasgenen. Nedsatt känslighet mot darunavir hos uppkomna virus i urvalsexperimentet kunde inte förklaras med uppkomsten av dessa proteasmutationer.

Kliniska data från ART-erfarna patienter (*TITAN*-studien och poolad analys av studierna *POWER* 1, 2 och 3 samt *DUET* 1 och 2) visade att virologiskt svar på darunavir administrerat tillsammans med lågdos-ritonavir minskade, när 3 eller fler DRV-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V och L89V) förelåg vid baseline, eller när dessa mutationer utvecklades under behandling.

Ökning av baseline darunavir fold change i  $EC_{50}$  (FC) var förknippad med ett minskat virologiskt svar. En nedre och övre klinisk gränsvärde på 10 och 40 identifierades. Isolat med baseline  $FC \leq 10$  är känsliga; isolat med  $FC > 10$  till 40 har nedsatt känslighet; isolat med  $FC > 40$  är resistent (se Kliniska resultat).

Virus som isolerats från patienter behandlade med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen med virologisk reboundsvikt och som var känsliga för tipranavir vid baseline, var fortsatt känsliga för tipranavir efter behandling i de allra flesta fall.

De lägsta frekvenserna för resistensutveckling mot HIV-virus har observerats hos ART-naiva patienter som behandlas för första gången med darunavir i kombination med annan ART.

Tabellen nedan visar utvecklingen av HIV-1-proteasmutationer och förlust av känslighet för proteashämmare (PI) vid virologisk svikt vid endpoint i studierna *ARTEMIS*, *ODIN* och *TITAN*.

	ARTEMIS Vecka 192	ODIN Vecka 48		TITAN Vecka 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N = 343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N = 294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen N = 296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen N = 298
Totalt antal med virologisk svikt <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebounders	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Försökspersoner som aldrig uppvisade respons	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint-genotyper som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N				
Primära (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av känslighet för PI vid endpoint jämfört med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR non-VF censurerad algoritm baserad på HIV-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopior/ml)

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

### Korsresistens

Darunavir-FC var mindre än 10 för 90 % av 3 309 kliniska isolat resistent mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir och/eller tipranavir, vilket visar att virus som är resistent mot flertalet proteashämmare förblir känsliga för darunavir.

I de fall med virologisk svikt som sågs i *ARTEMIS*-studien observerades ingen korsresistens med andra proteashämmare.

### Kliniska resultat

#### Vuxna patienter

För resultat av kliniska prövningar hos ART-naiva vuxna patienter hänvisas till produktresumén för Darunavir Medical Valley 800 mg-tabletter.

#### Effekten av darunavir 600 mg två gånger dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir två gånger dagligen hos ART-erfarna patienter

Bevis för den kliniska effekten av darunavir samadministrerat med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna patienter är baserade på 96-veckorsanalysen av fas III-prövningen *TITAN* hos ART-erfarna men lopinavir-naiva patienter, på analyser av 48 veckors fas III-prövningen *ODIN* hos ART-erfarna patienter utan DRV-RAM, och på analyser av 96-veckorsdata från fas IIb-prövningarna *POWER* 1 och 2 hos ART-erfarna patienter med höggradig resistens mot proteashämmare.

I *TITAN*, som är en randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-prövning, jämförs darunavir administrerat tillsammans med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med lopinavir/ritonavir



(400/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna, lopinavir-naiva HIV-1-infekterade vuxna patienter. Båda behandlingsarmarna använde OBR (Optimised Background Regimen) bestående av minst 2 antiretrovirala medel (NRTI med eller utan NNRTI).

Nedanstående tabell visar effektdata från 48-veckorsanalysen av *TITAN*-prövningen.

TITAN			
Resultat	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen + OBR N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen + OBR N = 297	Behandlingsdifferens (95 % CI för differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Medianförändring av CD4 <sup>+</sup> -cellsantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen.

<sup>b</sup> Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

<sup>c</sup> NC = F

Non-inferiority i virologiskt svar på behandling med darunavir/ritonavir vid 48 veckor, definierat som procentandel patienter med plasma-HIV-1 RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml visades (med den fördefinierade marginalen på 12 % för non-inferiority) för både ITT- och OP-populationerna. Dessa resultat bekräftades i analysen av data vid 96 veckors behandling i *TITAN*-studien. 60,4 % av patienterna i darunavir/ritonavir-armen hade HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 96 jämfört med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen (skillnad: 5,2 %, 95 % CI [-2,8; 13,1]).

**ODIN** är en randomiserad, öppen fas III-studie, som jämför darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos ART-erfarna HIV-1-infekterade patienter, som i undersökning av genotyppersistens inte visat på förekomst av DRV-RAM (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade HIV-1 RNA > 1 000 kopior/ml. Effektanalysen är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Resultat	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen + OBR N = 294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen+ OBR N = 296	Behandlingsskillnad (95 % CI för differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Med baseline HIV-1 RNA (kopior/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)
Med baseline CD4 <sup>+</sup> - cellantal (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med HIV-1-subtyp			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Annan <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Medelförändring av CD4 <sup>+</sup> - cellantal från baseline	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

(x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>			
-------------------------------------	--	--	--

<sup>a</sup> Beräkning enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Baserat på normalapproximation av skillnader i % svar

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

<sup>d</sup> Skillnad i medeltal

<sup>e</sup> Last Observation Carried Forward-analys

Efter 48 veckors behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen visade sig det virologiska svaret, definierat som andelen patienter med plasma-HIV-1 RNA-nivå < 50 kopior/ml, inte vara sämre (vid den i förväg definierade non-inferioritymarginalen på 12 %) än darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen för både ITT- och OP-populationer.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen till ART-erfarna patienter ska inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAM) eller HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml eller CD4<sup>+</sup>-cellantal < 100 celler x 10<sup>6</sup>/l (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra HIV-1-subtyper än B.

**POWER 1 och POWER 2** är randomiserade, kontrollerade studier som jämför darunavir administrerat tillsammans med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en kontrollgrupp, som erhåller en av prövaren utvald PI-regim hos HIV-1-infekterade patienter som tidigare sviktat vid behandling med mer än 1 proteashämmare. En OBR bestående av minst 2 NRTI-preparat med eller utan enfuvirtid (ENF) användes i båda prövningarna.

Tabellen nedan visar effektdata för 48-veckors- och 96-veckorsanalyser från de poolade prövningarna **POWER 1** och **POWER 2**.

POWER 1 och POWER 2 poolade data						
	Vecka 48			Vecka 96		
Resultat	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n = 131	Kontroll n = 124	Behandlings- skillnad	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n = 131	Kontroll n = 124	Behandlings- skillnad
HIV-RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Medelförändring av CD4 <sup>+</sup> -cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputation enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Last Observation Carried Forward-analys

<sup>c</sup> 95 % konfidensintervall

Analyser av data från 96 veckors behandling i **POWER**-studierna visade bibehållen antiviral effekt och immunologisk nytta.

Av de 59 patienter som svarade med full virussuppression (< 50 kopior/ml) vecka 48 uppvisade 47 av dessa (80 %) fortfarande fullt svar på behandlingen vecka 96.

#### Baselinegenotyp eller -fenotyp och virologiskt behandlingssvar

Baselinegenotyp och darunavir-FC (ändring av känslighet i förhållande till referens) var en prediktiv faktor för virologiskt svar.

Andel (%) patienter med behandlingssvar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) med darunavir och ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) i förhållande till genotypisk resistens vid baseline<sup>a</sup> och

*baseline darunavir-FC och användning av enfuvirtid (ENF): As-treated-analys av POWER- och DUET-studierna.*

Svar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) %, n/N	Antal mutationer vid baseline <sup>a</sup>				Baseline darunavir-FC <sup>b</sup>			
	Alla intervall	0–2	3	≥ 4	Alla intervall	≤ 10	10–40	> 40
Samtliga patienter	45 % 455/1 014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1 014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patienter med ENF för första gången <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> Antal mutationer från listan över mutationer som förknippas med ett nedsatt svar på darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

<sup>b</sup> fold change in EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> ”Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF” är patienter som inte använde ENF eller som använde ENF men inte för första gången

<sup>d</sup> ”Patienter med ENF för första gången” är patienter som aldrig tidigare använt ENF

#### Pediatrika patienter

För kliniska studieresultat hos ART-naiva pediatrika patienter 12 till 17 år, se produktresumén för Darunavir Medical Valley 800 mg-tabletter.

#### ART-erfarna pediatrika patienter från 6 till < 18 år och som väger minst 20 kg

**DELPHI** är en öppen fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av darunavir/lågdos av ritonavir hos 80 ART-erfarna HIV-1-infekterade pediatrika patienter mellan 6 och 17 år som vägde minst 20 kg. Dessa patienter fick darunavir/ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för rekommenderade doser per kg kroppsvikt). Virologiskt svar definierades som en minskning av plasma-HIV-1 RNA med minst 1,0 log<sub>10</sub> jämfört med baseline.

I studien tilläts patienter som riskerade att sluta med behandling på grund av intolerans mot ritonavir oral lösning (t.ex. avsmak) att byta till kapselformuleringen. Av de 44 patienter som tog ritonavir oral lösning bytte 27 till 100 mg kapsel och överskred därmed den viktbaserade ritonavirdosen utan att några förändringar i säkerhet observerades.

DELPHI	
Resultat vecka 48	Darunavir/ritonavir N = 80
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
CD4 <sup>+</sup> -cellantal medelförändring från baseline <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Imputation enligt algoritmen TLOVR.

<sup>b</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0.

Enligt ”TLOVR non-virologic failure censored algorithm” uppvisade 24 (30,0 %) av patienterna virologisk svikt. Av dessa var 17 (21,3 %) patienter rebounders och 7 (8,8 %) patienter var non-responders.

#### ART-erfarna pediatrika patienter från 3 till < 6 år

Farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt för darunavir/ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 21 ART-erfarna, HIV-1-infekterade pediatrika patienter mellan 3 och < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg utvärderades i en öppen fas II-studie,

**ARIEL.** Patienterna fick en viktbaserad behandlingsregim med dosering två gånger dagligen; patienter som vägde 10 kg till < 15 kg fick darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg två gånger dagligen, och patienter som vägde 15 kg till < 20 kg fick darunavir/ritonavir 375/50 mg två gånger dagligen. Vid vecka 48 utvärderades det virologiska svaret, definierat såsom andelen patienter med en bekräftad virusnivå i plasma < 50 HIV-1 RNA kopior/ml, hos 16 pediatrika patienter 15 kg till < 20 kg och 5 pediatrika patienter 10 kg till < 15 kg, som fick darunavir/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för dosrekommendationer per kroppsvikt).

ARIEL		
Resultat vecka 48	Darunavir/ritonavir	
	10 kg till < 15 kg N = 5	15 kg till < 20 kg N = 16
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Förändring av CD4 <sup>+</sup> -procent från baseline <sup>b</sup>	4	4
Medelförändring av antal CD4 <sup>+</sup> -celler från baseline <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputation enligt TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> NC=F

Effektdata för pediatrika patienter under 15 kg är begränsade, och ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### *Graviditet och postpartum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen) i kombination med en bakgrundsbehandling utvärderades i en klinisk studie med 36 gravida kvinnor (18 i varje grupp) under den andra och tredje trimestern och postpartum. Virologiskt svar kvarstod i båda grupperna under hela studieperioden. Ingen överföring från mor till barn inträffade hos barn födda av de 31 patienter som kvarstod på antiretroviral behandling till och med förlossningen. Inga nya, kliniskt relevanta fynd sågs jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir hos HIV-1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

De farmakokinetiska egenskaperna för darunavir, administrerat tillsammans med ritonavir, har utvärderats hos friska vuxna frivilliga och hos HIV-1-infekterade patienter. Exponering för darunavir var högre hos HIV-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner. Den ökade exponeringen för darunavir hos HIV-1-infekterade patienter jämfört med friska frivilliga kan förklaras med de högre halterna av surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (AAG) hos HIV-1-infekterade patienter, vilket leder till högre darunavirbindning till plasma-AAG och därmed till högre plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseras primärt via CYP3A. Ritonavir hämmar CYP3A och ökar därmed avsevärt plasmakoncentrationerna av darunavir.

### Absorption

Darunavir absorberades snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration av darunavir i närvaro av lågdos-ritonavir nås i allmänhet inom 2,5–4,0 timmar.

Den absoluta orala biotillgängligheten för en engångsdos om 600 mg darunavir ensamt var cirka 37 % och ökade till cirka 82 % i närvaro av 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Den totala farmakokinetiska förstärkningseffekten med ritonavir var en cirka 14-faldig ökning av den systemiska exponeringen för darunavir, när en engångsdos om 600 mg darunavir gavs oralt i kombination med 100 mg ritonavir två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Vid administrering utan mat är den relativa biotillgängligheten av darunavir i närvaro av lågdos-ritonavir 30 % lägre jämfört med vid intag av mat. Darunavir Medical Valley-tabletter ska således tas med ritonavir och med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir.

### Distribution

Darunavir är till cirka 95 % bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein i plasma.

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen för darunavir ensamt  $88,1 \pm 59,0$  l (medelvärde  $\pm$  SD) och ökade till  $131 \pm 49,9$  l (medelvärde  $\pm$  SD) vid samadministrering med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

### Metabolism

*In vitro*-försök med humana levermikrosomer indikerar att darunavir primärt genomgår oxidativ metabolism. Darunavir metaboliseras i stor utsträckning via det hepatiska CYP-systemet och nästan uteslutande av isoenzym CYP3A4. En  $^{14}\text{C}$ -darunavirprövning på friska frivilliga visade att en majoritet av radioaktiviteten i plasma efter en engångsdos om 400/100 mg darunavir och ritonavir kunde hänföras till den aktiva moderssubstanten. Minst 3 oxidativa metaboliter av darunavir har identifierats hos människa. Alla visade aktivitet som var minst 10-faldigt lägre än aktiviteten av darunavir mot HIV av vildtyp.

### Eliminering

Efter en oral dos om 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % respektive 13,9 % av den administrerade dosen  $^{14}\text{C}$ -darunavir återfinnas i feces respektive urin. Oförändrat darunavir stod för cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i feces respektive urin. Den terminala elimineringshalveringstiden för darunavir var cirka 15 timmar i kombination med ritonavir. Intravenös clearance av darunavir ensamt (150 mg) och i närvaro av lågdos-ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme.

### Speciella populationer

#### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget två gånger dagligen hos 74 behandlingserfarna barn mellan 6 och 17 år och som vägde minst 20 kg visade, att de använda viktbaserade doserna av darunavir/ritonavir gav en exponering för darunavir som motsvarade exponeringen hos vuxna som behandlades med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget två gånger dagligen hos 14 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 och < 6 år som vägde minst 15 kg till < 20 kg visade, att viktbaserade doseringar ledde till en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 12 ART-naiva pediatrika patienter mellan 12 och < 18 år och som vägde minst 40 kg visade, att darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen. Därför kan samma dagliga dos användas för behandlingserfarna ungdomar mellan 12 och < 18 år och som väger minst 40 kg utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAM)\* och som har plasma-HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4<sup>+</sup>-cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6$ /l (se avsnitt 4.2).

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

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 10 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 till < 6 år och som vägde minst 14 kg till < 20 kg visade, att viktbaserade doseringar resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Dessutom bekräftade farmakokinetisk modellering och simulering av darunavirexponering hos pediatrika patienter mellan 3 till < 18 år de darunavirexponeringar som observerats i kliniska studier och gjorde det möjligt att identifiera de viktbaserade doseringarna av darunavir/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som väger minst 15 kg som är antingen ART-naiva eller

behandlingserfarna pediatrika patienter utan DRV-RAMs\* och som har plasma-HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4<sup>+</sup>-cellantal ≥ 100 celler x 10<sup>6</sup>/l (se avsnitt 4.2).

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

### Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av data från HIV-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för darunavir inte avsevärt skiljer sig inom det åldersintervall (18 till 75 år) från det som utvärderats hos HIV-infekterade patienter (n = 12, ålder ≥ 65) (se avsnitt 4.4). Endast begränsade data var dock tillgängliga för patienter över 65 år.

### Kön

En populationsfarmakokinetisk analys visade en någon högre exponering för darunavir (16,8 %) hos kvinnor infekterade med HIV jämfört med män. Skillnaden är inte kliniskt relevant.

### Nedsatt njurfunktion

Resultaten från en massbalansstudie med <sup>14</sup>C-darunavir och ritonavir visade att cirka 7,7 % av den administrerade dosen darunavir utsöndras oförändrad i urinen.

Även om darunavir inte har studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, visade den populationsfarmakokinetiska analysen att darunavirs farmakokinetik inte påverkades signifikant hos HIV-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl mellan 30 och 60 ml/min, n = 20) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Darunavir metaboliseras och elimineras primärt via levern. I en flerdosstudie med darunavir och ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen sågs att de totala plasmakoncentrationerna av darunavir hos personer med lätt (Child-Pugh-klass A, n = 8) och måttlig (Child-Pugh-klass B, n = 8) nedsatt leverfunktion var jämförbara med dem hos friska försökspersoner. Koncentrationerna av obundet darunavir var dock ungefär 55 % (Child-Pugh-klass A) respektive 100 % (Child-Pugh-klass B) högre. Den kliniska relevansen för denna ökning är okänd, och darunavir ska därför användas med försiktighet. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på darunavirs farmakokinetik har ännu inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

### Graviditet och postpartum

Exponeringen för totalt darunavir och ritonavir efter intag av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen och darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var dock mindre reducerade under graviditet jämfört med postpartum på grund av en ökning av den obundna fraktionen av darunavir under graviditet jämfört med postpartum.

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n = 12)<sup>a</sup></b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n = 12)</b>	<b>Postpartum (6–12 veckor) (n = 12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup> n = 11 för AUC<sub>12h</sub>

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir</b>	<b>Graviditetens andra trimester</b>	<b>Graviditetens tredje trimester</b>	<b>Postpartum (6–12 veckor)</b>

(medelvärde ± SD)	(n = 17)	(n = 15)	(n = 16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividuelle värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 28 %, 26 % respektive 26 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 18 % respektive 16 % lägre och 2 % högre jämfört med postpartum.

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividuelle värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> och C<sub>min</sub> 33 %, 31 % respektive 30 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> och C<sub>min</sub> 29 %, 32 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har utförts med exponeringar upp till kliniska exponeringsnivåer med darunavir ensamt på mus, råtta och hund, och i kombination med ritonavir på råtta och hund.

Toxikologiska studier med upprepade doser på mus, råtta och hund visade endast begränsade effekter av behandling med darunavir. Hos gnagare identifierades målorganen som hematopoetiska systemet, blodkoaguleringsystemet, lever och tyreoidea. En varierande men begränsad minskning av röda blodkroppsp parametrar observerades, samt ökad aktiverad partiell tromboplastintid.

Förändringar observerades i lever (hepatocyt hypertrofi, vakuolisering, ökning av leverenzym) och tyreoidea (follikulär hypertrofi). Hos råtta gav kombinationen darunavir och ritonavir upphov till en mindre ökning av effekten på röda blodkroppsp parametrar, lever och tyreoidea och ökad förekomst av fibrosöar i pankreas (endast hos hanråttor) jämfört med behandling med darunavir ensamt. Hos hund identifierades ingen betydande toxicitet eller speciella målorgan upp till exponeringar motsvarande klinisk exponering vid den rekommenderade dosen.

I en studie på råtta var antalet corpora lutea och implantationer lägre vid förekomst av maternell toxicitet. I övrigt sågs inga effekter på parning eller fertilitet vid behandling med darunavir upp till 1 000 mg/kg/dag och exponeringsnivåer under (AUC – 0,5-faldig) den kliniskt rekommenderade dosen hos människa. Upp till samma dosnivåer sågs ingen teratogenicitet med darunavir varken i råtta eller kanin vid behandling ensamt eller i mus vid behandling i kombination med ritonavir. Exponeringsnivåerna var lägre än de vid den rekommenderade kliniska dosen hos människa. I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor orsakade darunavir med och utan ritonavir en övergående reduktion av kroppsviktökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre råttvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till råttvalpars exponering för den aktiva substansen via mjölk och/eller maternell toxicitet. Efter avvänjning påverkades inga funktioner av darunavir givet ensamt eller i kombination med ritonavir. Hos ungråttor som fick darunavir fram till levnadsdag 23–26 sågs en ökad mortalitet med konvulsioner hos några djur. Mellan levnadsdag 5 och 11 var exponeringen i plasma, lever och hjärna betydligt högre än hos vuxna råttor efter att motsvarande dos i mg/kg givits. Efter levnadsdag 23 var exponeringen jämförbar med den hos vuxna råttor. Den högre exponeringen var troligen åtminstone delvis beroende av att unga djur har omogna läkemedelsnedbrytande leverenzym. Ingen behandlingsrelaterad mortalitet sågs hos ungråttor doserade med 1 000 mg/kg darunavir (singeldos) på levnadsdag 26 eller 500 mg/kg (upprepade doser) från levnadsdag 23 till 50. Exponerings- och toxicitetsprofilerna var jämförbara med de som setts hos vuxna råttor.

På grund av osäkerhet kring graden av utveckling av den mänskliga blod-hjärnbarriären och leverenzym ska darunavir/lågdos-ritonavir inte användas till barn under 3 år.

Darunavir utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmatning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Dygnsdoser på 150, 450 respektive 1 000 mg/kg gavs till möss, och doser på 50, 150 respektive 500 mg/kg gavs till råttor. Dosrelaterade ökning av förekomsten av hepatocellulära adenom och karcinom observerades hos han- och hondjur av båda arterna. Follikelcellsadenom i tyreoidea observerades hos hanråttor. Administrering av darunavir gav inte upphov till någon statistiskt signifikant ökning av förekomsten av någon annan benign eller malign tumörtyp hos möss eller råttor. De levercells- och tyreoideatumörer som observerats hos gnagare anses vara av begränsad relevans för människa. Upprepad administrering av darunavir till råttor orsakade hepatisk mikrosomal enzyminduktion och ökad eliminering av tyreoideahormon, vilket gör råttor men inte människor predisponerade för tyreoideatumörer. Vid de högsta testade doserna låg de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för darunavir hos mus på mellan 0,4 och 0,7 gånger dem som observerats hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Motsvarande siffror för råttor var mellan 0,7 och 1 gånger.

Efter 2 års administrering av darunavir, vid samma exponering som hos människa eller lägre, observerades njurförändringar hos möss (nefros) och råttor (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir uppvisade ingen mutagenicitet eller gentoxicitet i ett batteri av analyser *in vitro* och *in vivo*, däribland bakteriell omvänd mutation (Ames), kromosomavvikelse i humana lymfocyter samt mikrokärntest på mus *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Inre skikt

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K30

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

#### Yttre skikt

Magnesiumstearat

#### Tablettdragering

Dragering (orange-1) består av:

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogoler (E1521)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Para-orange aluminiumlack (E110)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.



## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En kartong som innehåller en vit, ogenomskinlig HDPE-burk med ett barnskyddande skruvlock av polypropylen (PP) och induktionsförsegling samt en bipacksedel.

Förpackningsstorlek: En burk med 60 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

600 mg (35236)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

19.11.2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.8.2023