

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Accord 400 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Darunavir Accord 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Darunavir Accord 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg darunaviiria (propyleeniglykolaattina).  
*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,2496 mg paraoranssia (E110).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75,94 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55,55 mg propyleeniglykolia (E1520).

### Darunavir Accord 800 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg darunaviiria (propyleeniglykolaattina).

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 151,88 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111,1 mg propyleeniglykolia (E1520).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

### Darunavir Accord 400 mg

Vaaleanoranssi, soikea tabletti, jossa kaiverrus ”400” toisella puolella. Mitat: pituus  $18,2 \pm 0,2$  mm, leveys  $9,2 \pm 0,2$  mm ja paksuus  $5,7 \pm 0,4$  mm.

### Darunavir Accord 800 mg

Tummanpunainen, soikea tabletti, jossa kaiverrus ”800” toisella puolella. Mitat: pituus  $21,4 \pm 0,2$  mm, leveys  $10,8 \pm 0,2$  mm ja paksuus  $8,0 \pm 0,4$  mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Darunavir Accord -valmisteen ja kobisistaatin yhdistelmä on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa aikuisten ja nuorten (ikä vähintään 12 vuotta ja paino vähintään 40 kg) immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon (ks. kohta 4.2).

Darunavir Accord 400 mg / 800 mg -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen HIV-1-infektion hoitoon aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille ja vähintään 40 kg:n painoisille pediatriisille potilaille.

- jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (ks. kohta 4.2)

- jotka ovat saaneet aiemmin antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja) ja plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup>-solumäärä on ≥ 100 solua x 10<sup>6</sup>/l. Kun tällaiselle antiretroviruslääkitystä saaneelle potilaalle harkitaan darunaviirihoidon aloittamista, genotyypitestausta on ohjattava Darunavir Accordin käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

### Annostus

Darunavir Accord otetaan aina suun kautta kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin (farmakokinetiikan tehostajia) kanssa. Yhdistelmää käytetään aina yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Tästä syystä kobisistaatin tai ritonaviirin valmisteyhteenvetoon tulee tarvittaessa tutustua ennen Darunavir Accord-hoidon aloittamista. Kobisistaatti ei ole tarkoitettu hoito-ohjelmiin, joissa lääkitystä otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä alle 12-vuotiaiden ja alle 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden hoitoon.

Darunaviiria voi olla saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät kykene nielemään darunaviiritabletteja.

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

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

### *Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat*

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)\* ja joiden plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4<sup>+</sup>-solumäärä on ≥ 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohta 4.1), 800 mg:n annos kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen tai kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Darunavir Accord 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran päivässä otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä. Ks. 75 mg, 150 mg, 300 mg tai 600 mg darunaviiritablettien valmisteyhteenveto.

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

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

Suositusannos on 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä tai 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen kanssa ruokailun yhteydessä (12-vuotiaille tai tätä vanhemmille nuorille potilaille). Darunavir 400 mg ja 800 mg

tabletteja voidaan käyttää kerran vuorokaudessa annettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen. Darunaviirin kanssa alle 12-vuotiaille lapsille annettavaa kobisistaattiannosta ei ole varmistettu.

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

Darunaviirin kanssa alle 12-vuotiaille lapsille annettavaa kobisistaattiannosta ei ole varmistettu.

Suositusannokset ovat:

- potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ja joilla ei ole darunaviiriresistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAM)\* ja joiden plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.1), voidaan käyttää 800 mg:n annosta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä tai 800 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan 150 mg:n kobisistaattiannoksen kanssa ruokailun yhteydessä (12-vuotiaille tai tätä vanhemmille nuorille potilaille). Darunavir Accord 400 mg:n ja 800 mg:n tabletteja voidaan käyttää kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n annoksen muodostamiseen. Darunavir Accordin kanssa alle 12-vuotiaille lapsille annettavaa kobisistaattiannosta ei ole varmistettu.
- muille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviruslääkitystä tai joiden osalta HIV-1-genotyypin testausta ei ole saatavissa, käytetään 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg:n darunaviiritablettien valmisteyhteenvedossa kuvattua suositusannosta.

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

*Ohjeet, jos annos unohtuu*

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

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

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

Eriyiset potilasryhmät

*Iäkkäät potilaat*

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

*Maksan vajaatoiminta*

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

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Ks. tietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Darunavir Accordia ei saa käyttää lapsille, jotka ovat

- alle 3-vuotiaita, turvallisuuteen liittyvien huolenaikheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4. ja 5.3)
- tai alle 15 kg: n painoisia, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.1).

Darunavir Accordin ja kobisistaatin yhdistelmää ei pidä käyttää 3–11-vuotiaille < 40 kg:n painoisille lapsille, sillä kobisistaattiannosta näille lapsille ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). 400 mg:n ja 800 mg:n Darunavir Accord -tabletit eivät sovellu tälle potilasjoukolle. Muita lääkeumotoja on saatavana.

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

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

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokkaC).

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

Ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettu darunaviiri:

- lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävä yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5)
- voimakas CYP3A:n indusori kuten rifampisiini ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet. Samanaikaisen käytön oletetaan pienentävän darunaviirin, ritonaviirin ja

kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin mahdolliseen kehittymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri, mutta ei ritonaviirilla tehostettu darunaviiri:

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

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

- alfutsosiini
- amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, 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, lomitapidi (ks. kohta 4.5)
- tikagrelori (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Darunaviiri 400 mg, 800 mg pitää aina ottaa suun kautta yhdessä sen farmakokinetiikkaa tehostavan kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.2). Siksi on syytä tutustua kobisistaatin tai ritonaviirin valmisteyhteenvetoon ennen Darunavir Accord -hoidon aloittamista.

Ritonaviiriannoksen suurentamisella kohdassa 4.2 mainittuja suosituksia suuremmaksi ei ollut merkitsevää vaikutusta darunaviiripitoisuuksiin. Kobisistaatin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei suositella.

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 yhdistelmähoitoja optimoidun peruslääkityksen (OBR) kanssa kuin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjälääkityksestä (NRTI-lääkkeestä) koostuvaa hoitoa. Potilaista, joilla on muu HIV-1-alatyyppeä kuin B, on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

#### Pediatriset potilaat

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

#### *Raskaus*

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

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

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

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

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Darunavir Accord -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 yhdistelmähoidon klinisen kehitysvaiheen (N = 3063) 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 kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, ja potilaan tilaa on seurattava hoidon aikana. Kohonneiden ASAT-/ALAT-arvojen seuranta on harkittava, etenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana darunaviirin ja kobisistaatin tai pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, jos potilaalla on perussairautena krooninen hepatiitti, kirroosi tai jos potilaan transaminaasiarvot ovat koholla ennen hoitoa.

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

#### Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

##### *Maksan vajaatoiminta*

Darunaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä Darunavir Accord -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*

Erityiset varotoimet tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Sekä darunaviiri että ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu elimistöstä merkitsevässä määrin hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä. Tästä syystä erityiset varotoimet tai annosmuutokset eivät ole tarpeen näiden potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Kobisistaattia ei ole tutkittu dialyysihoitoa saavilla potilailla, joten darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytöstä tälle potilasryhmälle ei voida antaa suosituksia (ks. kohta 4.2).

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

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

##### *Hemofiliapotilaat*

Proteaasin estäjähoitoa saaneilla tyypin 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 yhdistelmähoidoa 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 kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Monet yhteisvaikutustutkimuksista on tehty suositeltua pienemmillä darunaviiriannoksilla. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutukset saatetaan siten arvioida todellista vähäisemmiksi, joten hoidon turvallisuuden kliininen seuranta saattaa olla aiheellista. Täydelliset tiedot yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 4.5.

### *Farmakokinetiikan tehostaja ja samanaikaisesti käytettävät lääkkeet*

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

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



Efavirentsin käyttö yhdessä kerran vuorokaudessa annettavan tehostetun darunaviiri hoidon kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen ( $C_{\min}$ ). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n Darunavir Accord -annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää. Ks. 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg darunaviiritablettien valmisteyhteenveto (ks. kohta 4.5).

Darunavir Accord 400 mg -tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg -tabletit sisältävät propyleeniglykolia (E 1520).

Darunavir Accord 400 mg -tabletit sisältävät 55,55 mg propyleeniglykolia (E 1520) yhdessä kalvopäälysteisessä tablettissa. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Darunavir Accord 800 mg -tabletit sisältävät 111,1 mg propyleeniglykolia (E1520) yhdessä kalvopäälysteisessä tablettissa. Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

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

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

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

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

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

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

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

Darunaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat CYP3A-entsyymin välityksellä, joten CYP3A:n indusorien samanaikainen käyttö saattaa johtaa terapeuttista altistusta pienempään darunaviirialtistukseen plasmassa. Kobisistaatilla tehostettu darunaviiri on herkempi CYP3A-induktiolle kuin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri: darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A:n indusorien (esim. mäkikuisman, rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän

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

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

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

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

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

Tehostetun darunaviirin 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).

Ritonaviiri tehosti darunaviirin farmakokinetiikkaa suurentamalla systeemisen darunaviirialtistuksen noin 14-kertaiseksi, kun darunaviiri (kerta-annos 600 mg) annettiin suun kautta yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Siksi darunaviirin kanssa pitää aina käyttää jotakin sen farmakokinetiikkaa tehostavaa valmistetta (ks. kohta 4,4 ja 5.2).

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

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

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

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

Ritonaviirilla tehostetun darunaviirin osalta annetut CYP3A4:n, CYP2D6:n, P-glykoproteiinin, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja koskevat suositukset ovat vastaavanlaisia myös kobisistaatilla tehostetun darunaviirin osalta (ks. vasta-aiheet ja edellisessä kohdassa esitetyt suositukset). 150 mg:n kobisistaattiannos yhdessä 800 mg:n darunaviiriannoksen kanssa kerran

päivässä tehostaa darunaviirin farmakokineettisiä parametreja ritonaviiriin verrannollisesti (ks. kohta 5.2).

Kobisistaatti ei ritonaviirista poiketen indusoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT1A1. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Yhteisvaikutustaulukko

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Darunaviirin yhteisvaikutusprofiili on erilainen sen mukaan, tehostetaanko sen farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Suositukset darunaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset sen mukaan, käytetäänkö darunaviirin farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria vai kobisistaattia. Taulukon yhteisvaikutustutkimuksista yhdessäkään ei ole käytetty kobisistaatilla tehostettua darunaviiria. Suositukset ovat samat, jos muuta ei ole erityisesti mainittu. Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

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

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

Alla oleva lista lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ole kattava, ja siksi jokaisen darunaviirin 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<br/>esimerkiksi terapeuttisen<br/>ryhmän mukaan<br/>luokiteltuna</b>           | <b>Yhteisvaikutus<br/>Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>  | <b>Suosituks<sup>1</sup> samanaikaiseen<br/>käyttöön liittyen</b>  |
| <b>HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET</b>   |  |  |
| <b><i>HIV-integraasientsyymin estäjät</i></b>   |  |  |
| Dolutegraviiri  | dolutegraviiri AUC $\downarrow$ 22 %<br>dolutegraviiri C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38 %<br>dolutegraviiri C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11 %<br>darunaviiri $\leftrightarrow$ *<br>* Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin | Dolutegraviiria voidaan käyttää tehostetun darunaviirin 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. Tehostetun darunaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. |
| <b><i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI-lääkkeet)</i></b> |  |  |
| Didanosiiini  | didanosiiini AUC $\downarrow$ 9 %<br>didanosiiini C <sub>min</sub> ND  | Tehostetun darunaviirin ja didanosiiinin yhdistelmää voidaan   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 400 mg kerran<br>vuorokaudessa   | didanosiini $C_{max}$ ↓ 16 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunaviiri $C_{min}$ ↔<br>darunaviiri $C_{max}$ ↔  | käyttää ilman annoksen<br>muuttamista.<br>Didanosiini annetaan tyhjän<br>mahaan, ja siksi se pitää antaa<br>tuntia ennen ruoan kanssa<br>otettavan tehostetun darunaviirin<br>antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.   |
| Tenofoviiridisoproksiilifu-<br>maraatti<br>245 mg kerran<br>vuorokaudessa                              | tenofoviiri AUC ↑ 22 %<br>tenofoviiri $C_{min}$ ↑ 37 %<br>tenofoviiri $C_{max}$ ↑ 24 %<br>#darunaviiri AUC ↑ 21 %<br>#darunaviiri $C_{min}$ ↑ 24 %<br>#darunaviiri $C_{max}$ ↑ 16 %<br>(tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta<br>MDR-1-kuljetukseen<br>munuaistubuluksissa)   | Munuaistoiminnan seuranta voi<br>olla tarpeen, jos tehostettua<br>darunaviiria käytetään yhdessä<br>tenofoviiridisoproksiilin kanssa,<br>etenkin, jos potilaalla on<br>systeeminen perussairaus tai<br>munuaissairaus tai hän käyttää<br>munuaistoksisia valmisteita.<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin<br>yhdistelmä vähentää<br>kreatiniinipuhdistumaa. Ks.<br>kohdasta 4.4, säädetäänkö<br>tenofoviiridisoproksiiliannosta<br>kreatiniinipuhdistuman perusteella. |
| Emtrisitabiini/<br>tenofoviirialafenamidi  | Tenofoviirialafenamidi ↔<br>Tenofoviiri ↑  | Darunaviirin ja pieniannoksisen<br>ritonaviirin kanssa käytettynä<br>emtrisitabiinia ja<br>tenofoviirialafenamidia sisältävän<br>yhdistelmävalmisteen suositeltu<br>annos on 200/10 mg kerran<br>vuorokaudessa.   |
| Abakaviiri<br>Emtrisitabiini<br>Lamivudiini<br>Stavudiini<br>Tsidovudiini                              | Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset<br>käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet<br>(NRTI-lääkkeet; tsidovudiini,<br>emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini)<br>eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse.<br>Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-<br>välitteinen. Tästä syystä näillä<br>lääkeaineilla ei odoteta olevan<br>yhteisvaikutuksia tehostetun darunaviirin<br>kanssa. | Tehostettua darunaviiria voidaan<br>käyttää samanaikaisesti näiden<br>NRTI-lääkkeiden kanssa ilman<br>annoksen muuttamista.<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin<br>yhdistelmä vähentää<br>kreatiniinipuhdistumaa.<br>Ks.kohdasta 4.4, säädetäänkö<br>emtrisitabiini- tai<br>lamivudiiniannosta<br>kreatiniinipuhdistuman perusteella.  |
| <b><i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i></b> |  |   |
| Efavirentsi<br>600 mg kerran<br>vuorokaudessa  | efavirentsi AUC ↑ 21 %<br>efavirentsi $C_{min}$ ↑ 17 %<br>efavirentsi $C_{max}$ ↑ 15 %<br>#darunaviiri AUC ↓ 13 %<br>#darunaviiri $C_{min}$ ↓ 31 %<br>#darunaviiri $C_{max}$ ↓ 15 %<br>(↑efavirentsi CYP3A:n toiminnan<br>estymisen vaikutuksesta)<br>(↓darunaviiri CYP3A:n induction<br>vaikutuksesta)  | Kliininen seuranta suurentuneen<br>efavirentsiannoksen aiheuttaman<br>keskushermostotoksisuuden<br>varalta voi olla tarpeen, jos<br>darunaviirin ja pieniannoksisen<br>ritonaviirin yhdistelmää käytetään<br>yhdessä efavirentsin kanssa.<br><br>Efavirentsin käyttö yhdistelmänä<br>kerran vuorokaudessa otettavan<br>darunaviirin ja ritonaviirin<br>(800 mg/100 mg) yhdistelmän<br>kanssa saattaa johtaa optimaalista  |

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

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.  |   |
| Indinaviiri<br>800 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                       | <p>indinaviiri AUC ↑ 23 %<br/> indinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 125 %<br/> indinaviiri C<sub>max</sub> ↔<br/> #darunaviiri AUC ↑ 24 %<br/> #darunaviiri C<sub>min</sub> ↑ 44 %<br/> #darunaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).<br/> Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p> | <p>Jos darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysongelmia esiintyy.</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p> |
| Sakinaviiri<br>1 000 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                     | <p>#darunaviiri AUC ↓ 26 %<br/> #darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 42%<br/> #darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 17 %<br/> sakinaviiri AUC ↓ 6 %<br/> sakinaviiri C<sub>min</sub> ↓ 18 %<br/> sakinaviirin 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).<br/> 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 pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää ei saa käyttää yhdessä muiden sellaisten antiretroviruslääkeaineiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaa on tarpeen tehostaa CYP3A4:n estäjällä (ks. kohta 4.5).</p>  |
| <b>HIV-proteaasin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos†</b> |  |   |
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>400/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa       | <p>lopinaviiri AUC ↑ 9 %<br/> lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 23 %<br/> lopinaviiri C<sub>max</sub> ↓ 2 %<br/> darunaviiri AUC ↓ 38 %‡<br/> darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 51 %‡<br/> darunaviiri C<sub>max</sub> ↓ 21 %‡</p>   | <p>Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä asianmukaisia yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi tehostetun darunaviirin käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>   |
| Lopinaviiri/ritonaviiri<br>533/133,3 mg kahdesti<br>vuorokaudessa     | <p>lopinaviiri AUC ↔<br/> lopinaviiri C<sub>min</sub> ↑ 13 %<br/> lopinaviiri C<sub>max</sub> ↑ 11 %<br/> darunaviiri AUC ↓ 41 %<br/> darunaviiri C<sub>min</sub> ↓ 55 %</p>   |   |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | darunaviiri $C_{\max}$ ↓ 21 %<br>‡ perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin  |   |
| <b>CCR5:N ESTÄJÄT</b>  |   |   |
| Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa   | maraviroki AUC ↑ 305 %<br>maraviroki $C_{\min}$ ND<br>maraviroki $C_{\max}$ ↑ 129 %<br>darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa | Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.  |
| <b>α1-ADRENOSEPTORIAN TAGONISTIT</b>   |   |   |
| Alfutsosiini   | Darunaviirin voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)   | Alfutsosiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| <b>ANESTESIA-AINEET</b>  |   |   |
| Alfentaniili   | Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten tehostettu darunaviiri saattaa estää sitä.   | Samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.  |
| <b>RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</b>   |   |   |
| Disopyramidi<br>Flekainidi<br>Lidokaiini (systeminen)<br>Meksiletiini<br>Propafenoni<br><br>Amiodaroni<br>Bepriidiili<br>Dronedaroni<br>Ivabradiini<br>Kinidiini<br>Ranolatsiini | Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)                       | Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.<br><br>Tehostetun darunaviirin ja amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).             |
| Digoksiini<br>0,4 mg kerta-annos   | digoksiini AUC ↑ 61 %<br>digoksiini $C_{\min}$ ND<br>digoksiini $C_{\max}$ ↑ 29 %<br>(digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)       | Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että tehostettua darunaviiria saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida. |
| <b>ANTIBIOOTIT</b>   |   |   |
| Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa  | klaritromysiini AUC ↑ 57 %<br>klaritromysiini $C_{\min}$ ↑ 174 %  | Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään   |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>klaritromysiini <math>C_{max}</math> ↑ 26 %<br/> #darunaviiri AUC ↓ 13 %<br/> #darunaviiri <math>C_{min}</math> ↑ 1 %<br/> #darunaviiri <math>C_{max}</math> ↓ 17 %<br/> 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun lääkeainetta käytettiin yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.<br/> (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)</p>   | <p>yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.</p> <p>Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu klaritromysiiniannos on tarkistettava klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.</p>   |
| <b>ANTIKOAGULANTIT / ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET</b> |  |   |
| Apiksabaani<br>Rivaroksabaani                       | <p>Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia.<br/> (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)</p>   | <p>Tehostetun darunaviirin käyttöä suoran oraalisen antikoagulantin (DOAC) kanssa, joka metaboloituu CYP3A4:n kautta ja kulkeutuu P-glykoproteiinin kautta, ei suositella, koska tämä voi lisätä verenvuotoriskiä.</p>  |
| Dabigatraani etexilaatti<br>Edoksabaani             | <p>Dabigatraani etexilaatti (150 mg):<br/> darunaviiri/ritonaviiri 800 /100 mg yksittäinen annos:<br/> dabigatraani AUC ↑ 72 %<br/> dabigatraani <math>C_{max}</math> ↑ 64 %</p> <p>darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa:<br/> dabigatraani AUC ↑ 18 %<br/> dabigatraani <math>C_{max}</math> ↑ 22 %</p> <p><u>darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerta-annos:</u><br/> dabigatraani AUC ↑ 164 %<br/> dabigatraani <math>C_{max}</math> ↑ 164 %</p> <p><u>darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa:</u><br/> dabigatraani AUC ↑ 88 %<br/> dabigatraani <math>C_{max}</math> ↑ 99 %</p> | <p>Darunaviiri/ritonaviiri:<br/> kliinistä seuranta ja/tai DOAC:n annoksen pienentämistä tulee harkita, kun P-glykoproteiinin kuljettamaa, mutta CYP3A4:n kautta metaboloitumatonta DOAC:ta, mukaan lukien dabigatraanieteksilaatti ja edoksabaani, annetaan samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa.</p> <p>Darunaviiri/kobisistaatti:<br/> Kliininen seuranta ja annoksen pienentäminen ovat tarpeen, kun darunaviiri/kobisistaatti valmisteen kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suoraa antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanieteksilaattia ja edoksabaania.</p> |
| Tikagrelori   | <p>Teoreettisten näkemysten perusteella tehostetun darunaviirin samanaikainen anto tikagrelorin kanssa saattaa lisätä tikagrelorin pitoisuuksia (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin esto).</p>   | <p>Tehostetun darunaviirin ja tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>  |
| Klopidogreeli                                       | <p>Ei tutkittu. Klopidogreelin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen annos odotetaan vähentävän klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää</p>  | <p>Tehostetun darunaviirin ja klopidogreelin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. On suositeltavaa käyttää muita verihiihtäjäiden estoaineita, jotka eivät vaikuta CYP:n estoon tai induktioon (esim. prasugreeli).</p>  |



|   |   |  |
|---|---|--|
|   | klopidogreelin verihutaleiden toimintaa estävää vaikutusta.   |  |
| Varfariini  | Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.  | INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa.   |
| <b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>  |   |  |
| Fenobarbitaali<br>Fenytoiini  | Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP450-entsyymien toiminnan induktio)  | Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.<br><br>Näiden lääkkeiden käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa   | karbamatsepiini AUC ↑ 45 %<br>karbamatsepiini C <sub>min</sub> ↑ 54 %<br>karbamatsepiini C <sub>max</sub> ↑ 43 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>darunaviiri C <sub>max</sub> ↔  | Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25-50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.<br><br>Karbamatsepiinin käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Klonatsepaami   | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)  | Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.  |
| <b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>   |   |  |
| Paroksetiini<br>20 mg kerran vuorokaudessa<br><br>Sertraliini<br>50 mg kerran vuorokaudessa | paroksetiini AUC ↓ 39 %<br>paroksetiini C <sub>min</sub> ↓ 37 %<br>paroksetiini C <sub>max</sub> ↓ 36 %<br>#darunaviiri AUC ↔<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↔<br>sertraliini AUC ↓ 49 %<br>sertraliini C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>sertraliini C <sub>max</sub> ↓ 44 %<br>#darunaviiri AUC ↔ | Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen klinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Amitriptyliini<br>Desipramiini<br>Imipramiini<br>Nortriptyliini<br>Tratsodoni         | #darunaviiri $C_{min}$ ↓ 6 %<br>#darunaviiri $C_{max}$ ↔<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää koskevista tiedoista poiketen suurentaa näiden masennuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen).<br><br>Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)  | hoito tehostetulla darunaviirilla, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.<br><br>Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa. |
| <b>DIABETESLÄÄKKEET</b>   |   |  |
| Metformiini   | Ei tutkittu. Darunaviirin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän voidaan teorian perusteella olettaa suurentavan metformiinipitoisuutta plasmassa. (MATE1:n estyminen)   | Jos potilas käyttää darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää, potilaan tarkkaa seuranta ja metformiiniannoksen muuttamista suositellaan. (Ei koske darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää)  |
| <b>ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET</b>  |   |  |
| Domperidoni   | Ei tutkittu.  | Tehostetun darunaviirin ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.  |
| <b>SIENILÄÄKKEET</b>  |   |  |
| Vorikonatsoli   | Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio)<br><br>Samanaikainen käyttö darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa tai pienentää vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien estyminen)  | Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.   |
| Flukonatsoli<br>Isavukonatsoli<br>Itrakonatsoli<br>Posakonatsoli<br><br>Klotrimatsoli | Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)<br><br>Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviiri AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin). | Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.<br>Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoli-annos ei saa olla yli 200 mg/vrk  |
| <b>KIIHTILÄÄKKEET</b>   |   |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Kolkisiini   | Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille.<br>(CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)  | Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja tehostetun darunaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vastaaiheista (ks. kohta 4.3 ja 4.4).  |
| <b>MALARIALÄÄKKEET</b>   |  |   |
| Artemeetteri/ lumefantriinia 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti | artemeetteri AUC ↓ 16 %<br>artemeetteri $C_{min}$ ↔<br>artemeetteri $C_{max}$ ↓ 18 %<br>dihydroartemisiini AUC ↓ 18 %<br>dihydroartemisiini $C_{min}$ ↔<br>dihydroartemisiini $C_{max}$ ↓ 18 %<br>lumefantriini AUC ↑ 175 %<br>lumefantriini $C_{min}$ ↑ 126 %<br>lumefantriini $C_{max}$ ↑ 65 %<br>darunaviiri AUC ↔<br>darunaviiri $C_{min}$ ↓ 13 %<br>darunaviiri $C_{max}$ ↔   | Tehostetun darunaviirin ja artemeetterin/lumefantriinin. Yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.   |
| <b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>  |  |   |
| Rifampisiini<br>Rifapentiini   | Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n indusoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymin induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.   | Rifapentiinin käyttöä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.<br><br>Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Rifabutiini<br>150 mg joka toinen<br>vuorokausi  | rifabutiini AUC** ↑ 55 %<br>rifabutiini $C_{min}$ ** ↑ ND<br>rifabutiini $C_{max}$ ** ↔<br>darunaviiri AUC ↑ 53 %<br>darunaviiri $C_{min}$ ↑ 68 %<br>darunaviiri $C_{max}$ ↑ 39 %<br>**rifabutiinin aktiivisten osuuskien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti)<br><br>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 | Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä) ja rifabutiiniin liittyvien hättävien vaikutusten tehostettu seuranta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on tarpeen. Jos turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava. HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>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-entsyymin induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun darunaviirin ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.</p> | <p>on otettava huomioon. Darunaviirin ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistukseen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.</p> <p>Rifabutiinin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.</p> |
| <b>SYÖPÄLÄÄKKEET</b>  |  |  |
| <p>Dasatinibi<br/>Nilotinibi<br/>Vinblastiini<br/>Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi<br/>Irinotekaani</p> | <p>Ei tutkittu. Tehostettu darunaviiri oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>  | <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä tehostetun darunaviirin kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy. Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on noudatettava varovaisuutta.</p> <p>Everolimuusin tai irinotekaaniin ja tehostetun darunaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>   |
| <b>PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT</b>   |  |  |
| <p>Ketiapiini</p>   | <p>Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>  | <p>Tehostetun darunaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. Kohta 4.3).</p>   |
| <p>Perfenatsiimi<br/>Risperidoni<br/>Tioridatsiini</p> <p>Lurasidoni<br/>Pimotsidi<br/>Sertindoli</p>   | <p>Ei tutkittu. Tehostetun 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 tehostetun darunaviirin kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.</p> <p>Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>   |
| <b>BEETASALPAAJAT</b>   |  |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Karvediloli<br>Metoprololi<br>Timololi  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)   | Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.  |
| <b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>   |  |   |
| Amlodipiini<br>Diltiatseemi<br>Felodipiini<br>Nikardipiini<br>Nifedipiini<br>Verapamiili  | Ei tutkittu. Tehostetun darunaviirin voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)   | Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.   |
| <b>KORTIKOSTEROIDIT</b>   |  |   |
| Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni) | Flutikasoni: Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaavuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurensivat merkittävästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienensivät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82-89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoinnin heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.<br><br>Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta. | Tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (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. |
| Deksametasoni (systeemisesti käytetty)  | Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)   | Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.  |
| <b>ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT</b>  |  |   |
| Bosentaani  | Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia.   | Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti darunaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta plasmassa.<br>(CYP3A:n induktio)   | Bosentaanin samanaikaista käyttöä darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.  |
| <b>SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C –VIRUSLÄÄKKEET</b> |  |  |
| <b>NS3-4A-proteasiin estäjät</b>                     |  |  |
| Elbasviiri/gratsopreviiri                            | Tehostettu darunaviiri saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta.<br>(CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)  | Elbasviirin/gratsopreviirin ja tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).   |
| Glekapreviiri/pibrentasviiri                         | Tehostetun darunaviirin 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 darunaviirin kanssa ei suositella.   |
| <b>ROHDOSVALMISTEET</b>                              |  |  |
| Mäkikuisma<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )        | Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän darunaviirin tai sen farmakokinetiikkaa tehostavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.<br>(CYP450:n induktio)  | Tehostettua darunaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa.<br>Mäkikuisma- ja mäkikuisma- ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen. |
| <b>HMG CO-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>                  |  |  |
| Lovastatiini<br>Simvastatiini                        | Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa.<br>(CYP3A:n toiminnan estyminen)  | Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rhabdomyolyyssia. Näin ollen tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| Atorvastatiini<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa      | atorvastatiini AUC ↑ 3-4-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10-kertainen<br>atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ ≈2 kertainen<br># darunaviiri/ritonaviiri<br><br>atorvastatiini AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup><br>atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup><br>atorvastatiini C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa | Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen klinisen vasteen mukaan.  |
| Pravastatiini<br>40 mg kerta-annos                   | pravastatiini AUC ↑ 81 % <sup>†</sup><br>pravastatiini C <sub>min</sub> ND   | Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä tehostetun   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | pravastatiini $C_{max}$ ↑ 63 %<br>¶ yhdessä rajatussa alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi.  | darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.  |
| Rosuvastatiini<br>10 mg kerran<br>vuorokaudessa                  | rosuvastatiinia AUC ↑ 48 % <sup>  </sup><br>rosuvastatiini $C_{max}$ ↑ 144 % <sup>  </sup><br><sup>  </sup> perustuu julkaistuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa<br><br>rosuvastatiini AUC ↑ 93 % <sup>§</sup><br>rosuvastatiini $C_{max}$ ↑ 277 % <sup>§</sup><br>rosuvastatiini $C_{min}$ ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> yhdessä darunaviirin ja kobisistaatin (800/150 mg) yhdistelmän kanssa | Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienemmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä ylöspäin halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.                     |
| <b>MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET</b>                            |  |  |
| Lomitapidi   | Tehostetun darunaviirin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidi-altistusta. (CYP3A:n estyminen)  | Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  |
| <b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>                        |  |  |
| Ranitidiini<br>150 mg kahdesti<br>vuorokaudessa                  | <sup>#</sup> darunaviiri AUC ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri $C_{min}$ ↔<br><sup>#</sup> darunaviiri $C_{max}$ ↔   | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.  |
| <b>IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET</b>                            |  |  |
| Siklosporiini<br>Sirolimuusi<br>Takrolimuusi<br><br>Everolimuusi | Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa, potilaan altistus kyseisillä immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)   | Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.<br><br>Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella.  |
| <b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>                              |  |  |
| Salmeteroli  | Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.   | Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa. |
| <b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIPPUVUUDEN HOITO</b>           |  |  |
| Metadoni<br>yksilöllinen annos 55–                               | R(-) metadoni AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadoni $C_{min}$ ↓ 15 %   | Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun tehostetun  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| 150 mg kerran<br>vuorokaudessa   | R(-) metadoni $C_{max}$ ↓ 24 %<br><br>Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa suurentaa plasman metadonipitoisuutta.<br>(ks. Kobisistaatin valmisteyhteenveto).   | darunaviirin samanaikainen käyttö aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaan kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.  |
| Buprenorfiini/naloksoni<br>8/2 mg–16/4 mg kerran<br>vuorokaudessa            | buprenorfiini AUC ↓ 11 %<br>buprenorfiini $C_{min}$ ↔<br>buprenorfiini $C_{max}$ ↓ 8 %<br>norbuprenorfiini AUC ↑ 46 %<br>norbuprenorfiini $C_{min}$ ↑ 71 %<br>norbuprenorfiini $C_{max}$ ↑ 36 %<br>naloksoni AUC ↔<br>naloksoni $C_{min}$ ND<br>naloksoni $C_{max}$ ↔  | Norbuprenorfiinin farmakokineettisessä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattitoksisuuden havaitsemiseksi. |
| Fentanyyli<br>Oksikodoni<br>Tramadoli  | Tehostetun darunaviirin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa.<br>(CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)  | Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua darunaviiria käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.   |
| <b>ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET</b>                                 |  |   |
| Drospirenoni<br>Etinyyliestradioli<br>(3 mg/0,02 mg kerran<br>vuorokaudessa) | drospirenoni AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup><br>drospirenoni $C_{min}$ ND <sup>ε</sup><br>drospirenoni $C_{max}$ ↑ 15 % <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli $C_{min}$ ND <sup>ε</sup><br>etinyyliestradioli $C_{max}$ ↓ 14 % <sup>ε</sup><br><sup>ε</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja kobisistaatin kanssa | Jos darunaviiria käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.  |
| Etinyyliestradioli<br>Noretisteroni<br>35 mikrog/1mg kerran<br>vuorokaudessa | etinyyliestradioli AUC ↓ 44 %<br>etinyyliestradioli $C_{min}$ ↓ 62 %<br>etinyyliestradioli $C_{max}$ ↓ 32 %<br>noretisteroni AUC ↓ 14 %<br>noretisteroni $C_{min}$ ↓ 30 %<br>noretisteroni $C_{max}$ ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa   | Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormonikorvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.  |
| <b>OPIOIDIANTAGONISTI</b>  |  |   |
| Naloksegoli  | Ei tutkittu.   | Tehostetun darunaviirin ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.   |
| <b>FOSFODIESTERAASITYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT</b>                             |  |   |
| Erektiohäiriöiden hoitoon<br>Avanafili                                       | Yhteisvaikutustutkimuksessa# todettiin, että 25 mg:n sildenafilikerta-annoksella   | Avanafilin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on   |



|   |  |   |
|---|--|---|
| Sildenafilii<br>Tadalafilii<br>Vardenafiiili  | yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.   | vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).<br>Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon tehostetun darunaviirin kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos tehostetun darunaviirin samanaikainen käyttö sildenafiliin, vardenafiiiliin tai tadalafiliin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiliikerta-annos 72 tunnin kuluessa.  |
| Pulmonaalihypertension hoitoon<br>Sildenafilii<br>Tadalafilii   | Ei tutkittu. Sildenafiliin tai tadalafiliin käyttö pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman sildenafili- tai tadalafilipitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)  | Sildenafiliin turvallista ja tehokasta annosta pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei ole osoitettu. Sildenafiliin liittyvien haittavaikutusten (kuten näköhäiriöiden, hypotension, pitkittyneen erektion ja pyörtymisen) vaara on suurentunut. Tämän vuoksi tehostetun darunaviirin ja sildenafiliin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, kun sildenafilia käytetään pulmonaalihypertension hoitoon (ks. kohta 4.3).<br>Tadalafiliin käyttöä pulmonaalihypertension hoitoon samanaikaisesti tehostetun darunaviirin kanssa ei suositella. |
| <b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>  |  |   |
| Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa  | #darunaviiri AUC ↔<br>#darunaviiri C <sub>min</sub> ↔<br>#darunaviiri C <sub>max</sub> ↔   | Tehostettua darunaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.  |
| <b>SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET</b>   |  |   |
| Buspironi<br>Kloratsepaatti<br>Diatsepaami<br>Estatsolaami<br>Fluritsepaami<br>Midatsolaami<br>(parenteraalinen)<br>Tsolpideemi | Ei tutkittu. Sedatiivit/unilääkkeet metaboloituvat laajasti CYP3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti näiden lääkkeiden pitoisuuksia.<br><br>Parenteraalisen midatsolaamin anto yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti tämän | Kliinistä seuranta suositellaan, kun tehostettua darunaviiria käytetään yhdessä sedatiivien/unilääkkeiden kanssa ja pienempää sedatiivin/unilääkkeen annosta pitää harkita.<br><br>Jos parenteraalisesti käytettävää midatsolaamia käytetään yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa,  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Midatsolaami (suun kautta)<br>Triatsolaami | bentsodiatsepiinin pitoisuutta. Tiedot parenteraalisesti käytettävän midatsolaamin ja muiden proteaasin estäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamipitoisuus plasmassa saattaa suurentua 3-4-kertaiseksi. | hoito pitää antaa tehohoitoyksikössä tai vastaavassa ympäristössä, jossa potilaan tarkka kliininen seuranta ja asianmukainen lääkärihoito ovat saatavissa hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation hoitamiseksi.<br>Midatsolaamiannoksen muuttamista pitää harkita, etenkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.<br><br>Triatsolaamin tai suun kautta otettavan midatsolaamin käyttö yhdessä tehostetun darunaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) |
| <b>ENNENAIAKAISEN SIEMENYÖKSYN HOITO</b>   |  |  |
| Dapoksetiini                               | Ei tutkittu.   | Tehostetun dutasteridin ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.   |
| <b>UROLOGISET LÄÄKKEET</b>                 |  |  |
| Fesoterodiini<br>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).

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

‡ Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

#### 4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

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

Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän (800 mg/150 mg) raskauden aikaisessa käytössä altistus darunaviirille on pieni (ks. kohta 5.2), mihin saattaa liittyä lisääntynyt hoidon epäonnistumisen riski ja lisääntynyt riski, että HIV-infektio siirtyy lapseen. Hoitoa darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmällä ei

pidä aloittaa raskauden aikana, ja jos nainen tulee raskaaksi darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytön aikana, pitää siirtyä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö darunaviiri ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa darunaviirin todettiin erittyvän maitoon, ja suuret annokset (1 000 mg/kg/vrk) aiheuttivat toksisuutta jälkeläisille. Imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi darunaviiria saavia naisia on kehoitettava olemaan imettämättä.. HIV-tartunnan välttämiseksi on suositeltavaa, että HIV-tartunnan saaneet naiset eivät imetä lasta.

#### Hedelmällisyys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen (N = 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 immuniteetin 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.

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

Ks. lisätietoja kobisistaatista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan perusteella. Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on järjestetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin).

Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

| <b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>        | <b>Esiintymistiheys</b> | <b>Haittavaikutus</b>  |
|--------------------------------------|-------------------------|--|
| <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 immunteetin 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 verekkyyys (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 värjäytyminen                          |
| Harvinainen                                     | lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus               |
| Tuntematon                                      | toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi   |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>            |  |

|  |  |
|--|--|
| Melko harvinainen                                    | lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu  |
| Harvinainen  | luurankolihasien jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys  |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>                       |  |
| Melko harvinainen                                    | akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, nykturia, tiheävirtsaisuus |
| Harvinainen  | heikentynyt kreatiniinipuhdistuma  |
| Harvinainen  | kidellinen munuaissairaus <sup>§</sup>   |
| <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   |

<sup>§</sup> markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus. Valmisteyhteenvetoa koskevien ohjeiden mukaisesti (versio 2, syyskuu 2009), tämän haittavaikutuksen esiintymistiheys markkinoille tulon jälkeen määritettiin käyttämällä ”sääntöä 3”.

*Aikuispotilailla darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän käytössä esiintyneet haittavaikutukset*

| <b>MedDRA-elinjärjestelmä<br/>Esiintymistiheys</b> | <b>Haittavaikutus</b>   |
|--|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i>                          |   |
| Yleinen  | (lääkeaine)yliherkkyys  |
| Melko harvinainen                                  | elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä   |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>               |   |
| Yleinen  | ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia          |
| <i>Psykkiset häiriöt</i>                           |   |
| Yleinen  | epätavalliset unet  |
| <i>Hermosto</i>                                    |   |
| Hyvin yleinen                                      | päänsärky   |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i>                        |   |
| Hyvin yleinen                                      | ripuli, pahoinvointi  |
| Yleinen  | oksentelu, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, dyspepsia, ilmavaivat, suurentunut haimaentsyymipitoisuus |
| Melko harvinainen                                  | akuutti haimatulehdus   |
| <i>Maksa ja sappi</i>                              |   |

|  |   |
|--|---|
| Yleinen  | suurentunut maksaentsyymipitoisuus  |
| Melko harvinainen                                    | hepatiitti*, sytolyttinen hepatiitti*   |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i>                      |   |
| Hyvin yleinen  | ihottuma (mukaan lukien makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen, kutiseva ihottuma, yleistynyt ihottuma ja allerginen dermatiitti) |
| Yleinen  | angioedeema, kutina, nokkosihottuma   |
| Harvinainen  | yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*   |
| Tuntematon   | toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*  |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>                 |   |
| Yleinen  | lihaskipu   |
| Melko harvinainen                                    | osteonekroosi*  |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i>                       |   |
| Harvinainen  | kidellinen munuaissairaus *§  |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>                     |   |
| Melko harvinainen                                    | gynekomastia*   |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> |   |
| Yleinen  | väsymys   |
| Melko harvinainen                                    | voimattomuus  |
| <i>Tutkimukset</i>                                   |   |
| Yleinen  | suurentunut veren kreatiinipitoisuus  |

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

§ markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus. Valmisteyhteenvedo koskevien ohjeiden mukaisesti (versio 2, syyskuu 2009), tämän haittavaikutuksen esiintymistiheys markkinoille tulon jälkeen määritettiin käyttämällä ”sääntöä 3”.

### Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

#### *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. Kerran päivässä otettavien 800 mg:n darunaviiriannosten käyttöä yhdistelmänä kerran päivässä otettavien 150 mg:n kobisistaattiannosten ja muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa selvittäneessä yhden hoitoryhmän tutkimuksessa 2,2 % potilaista lopetti hoidon ihottuman vuoksi.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla, kuin potilailla, jotka saivat darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmää

ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviirin/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 rhabdomyolyyseja on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisiä käänteiskopioijaentsyyminestäjiä (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 yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihapatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Verenvuoto hemofiliapotilailla*

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatrisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.



Darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän turvallisuutta pediatriisille potilaille arvioitiin kliinisen GS-US-216-0128-tutkimuksen ajan nuorilla (aiempaa hoitoa saaneet, virologinen suppressio, N = 7), jotka olivat iältään vähintään 12 vuotta, mutta alle 18 vuotta ja painoivat vähintään 40 kg. Tässä tutkimuksessa nuorista tutkittavista tehdyissä turvallisuusanalyysissä ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita verrattuna darunaviirin ja kobisistaatin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla tutkittavilla.

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

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastaläkettä. 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 kapsien, 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 mononukleaarisoluihin ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa ( $EC_{50}$ -arvojen mediaani 1,2-8,5 nM

(0,7-5,0 ng/ml). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alatyypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alatyypin primaarisia isolaatteja vastaan (EC<sub>50</sub>-arvot < 0,1-4,3 nM).

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

### Resistenssi

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

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

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

Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmähoitoa (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista reboundpotilaista 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<br>Viikko 192   | ODIN<br>Viikko 48   |   | TITAN<br>Viikko 48  |
|---|---|---|---|---|
|   | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>N = 343 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran<br>vuorokaudessa<br>N = 294 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>N = 296 | Darunaviiri/<br>ritonaviiri<br>600/100 mg<br>kahdesti<br>vuorokaudessa<br>N = 298 |
| Virologisten<br>epäonnistumisten<br>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<br>esiintynyt lainkaan<br>virologista<br>suppressiota | 16 (4.7 %)  | 54 (18.4 %)   | 43 (14.5 %)   | 15 (5.0 %)  |

|  |      |      |      |       |
|--|------|------|------|-------|
| Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita <sup>b</sup> päätetapahtuman yhteydessä, n/N                                    |      |      |      |       |
| Ensisijaiset proteaasin 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

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

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

|              |     |     |
|--------------|-----|-----|
| lopinaviiri  | 0/8 | 0/7 |
| sakinaviirin | 0/8 | 0/7 |
| tipranaviiri | 0/8 | 0/7 |

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

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

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

### Ristiresistenssi

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

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

### Kliinisten tutkimusten tulokset

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

### Aikuispotilaat

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

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

Tähän tutkimukseen osallistujiksi soveltuneilla HIV-1-infektiopotilailla oli seulonnassa genotyyppi, johon ei liittynyt darunaviiresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAM), ja plasman HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 1 000 kopiota/ml. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen GS-US-216-130 tehon tiedot viikolla 48 tehdystä analyysistä:

|                                  | GS-US-216-130  |  |   |
|----------------------------------|--|--|---|
| <i>Hoitotulokset viikolla 48</i> | Aiemmin hoitamattomat potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + OBR<br>N = 295 | Aiempaa hoitoa saaneet potilaat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa + OBR<br>N = 18 | Kaikki tutkittavat: darunaviiri/kobisistaatti 800/150 mg kerran vuorokaudessa. + OBR<br>N = 313 |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml        | 245 (83.1 %)   | 8 (44.4 %)   | 253 (80.8 %)  |

|   |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|
| HIV-1 RNA log Keskimuutos lähtötilanteesta (log <sub>10</sub> kopiota/ml) (log <sub>10</sub> copies/ml) | -3.01 | -2.39 | -2.97 |
| CD4 <sup>+</sup> -solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta <sup>b</sup>                                  | +141  | +102  | +170  |

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

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

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

Darunaviiriin/ritonaviiriin yhdistelmän (800/100 mg kerran vuorokaudessa) teho perustuu satunnaistetusta, kontrolloidusta, avoimesta vaiheen III ARTEMIS-tutkimuksesta 192 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa). Tutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annettua darunaviiriin/ritonaviiriin yhdistelmää (800/100 mg) lopinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmään (800/200 mg vuorokaudessa, joka annettiin kahdesti vuorokaudessa tai kerran vuorokaudessa). Kummassakin ryhmässä käytettiin kiinteänä perushoitona kerran vuorokaudessa otettavia 245 mg:n tenofoviirisoproksilifumaraattiannoksia ja kerran vuorokaudessa otettavia 200 mg:n emtricitabiiniannoksia.

Seuraavassa taulukossa esitetään ARTEMIS-tutkimuksen 48 viikon ja 96 viikon analyysihin perustuvat tehotiedot:

| ARTEMIS   |  |  |                                      |  |  |                                      |
|---|--|--|--------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
|   | Viikko 48 <sup>a</sup>   |  |                                      | Viikko 96 <sup>b</sup>   |  |                                      |
| <i>Hoitotulokset</i>  | Darunaviiri/ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran vuorokaudessa<br>N = 343 | Lopinaviiri/ritonaviiri<br>800/200 mg<br>/vrk<br>N = 346 | Hoitojen ero<br>(luottamusväli 95 %) | Darunaviiri/ritonaviiri<br>800/100 mg<br>kerran vuorokaudessa<br>N = 343 | Lopinaviiri/ritonaviiri<br>800/200 mg/<br>vrk<br>N = 346 | Hoitojen ero<br>(luottamusväli 95 %) |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota /ml <sup>c</sup>   | 83.7 %<br>(287)  | 78.3%<br>(271)   | 5.3%<br>(-0.5; 11.2) <sup>d</sup>    | 79.0%<br>(271)   | 70.8%<br>(245)   | 8.2%<br>(1.7; 14.7) <sup>d</sup>     |
| Kaikki potilaat<br>Lähtötilanteen HIV-RNA                                       | 85.8 %<br>(194/226)  | 84.5%<br>(191/226)                                       | 1.3%<br>(-5.2; 7.9) <sup>d</sup>     | 80.5%<br>(182/226)   | 75.2%<br>(170/226)                                       | 5.3%<br>(-2.3; 13.0) <sup>d</sup>    |
| < 100,000<br>Lähtötilanteen HIV-RNA   | 79.5 %<br>(93/117)   | 66.7%<br>(80/120)  | 12.8%<br>(1.6; 24.1) <sup>d</sup>    | 76.1%<br>(89/117)  | 62.5%<br>(75/120)  | 13.6%<br>(1.9; 25.3) <sup>d</sup>    |
| ≥ 100,000<br>Lähtötilanteen HIV-RNA   | 79.4 %<br>(112/141)  | 70.3%<br>(104/148)                                       | 9.2%<br>(-0.8; 19.2) <sup>d</sup>    | 78.7%<br>(111/141)   | 64.9%<br>(96/148)  | 13.9%<br>(3.5; 24.2) <sup>d</sup>    |
| CD4 <sup>+</sup> -solumäärä < 200<br>Lähtötilanteen CD4 <sup>+</sup> -solumäärä | 86.6%<br>(175/202)   | 84.3%<br>(167/198)                                       | 2.3%<br>(-4.6; 9.2) <sup>d</sup>     | 79.2%<br>(160/202)   | 75.3%<br>(149/198)                                       | 4.0%<br>(-4.3; 12.2) <sup>d</sup>    |

|   |     |     |  |     |     |  |
|---|-----|-----|--|-----|-----|--|
| ≥ 200   |     |     |  |     |     |  |
| CD4 <sup>+</sup> -solumäärän muutos (mediaani) lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | 137 | 174 |  | 171 | 188 |  |

<sup>a</sup> Tiedot perustuvat viikolla 48 tehtyihin analyysihin

<sup>b</sup> Tiedot perustuvat viikolla 96 tehtyihin analyysihin

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

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

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

Darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmähoidon virologisen vasteen samanveroisuus (non- inferiority) määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuudeksi, joiden plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli < 50 kopiota/ml, mikä osoitettiin (ennalta määritellyllä 12 %:n samanveroisuusmarginaalilla) viikon 48 analyysissä sekä Intent-To-Treat (ITT)- että On Protocol (OP) -potilasjoukoissa. Nämä tulokset varmistettiin ARTEMIS-tutkimuksen 96 viikon tietojen analyysissä. Tulokset säilyivät ARTEMIS-tutkimuksessa 192 hoitoviikkoon saakka.

Kerran vuorokaudessa otettavan 800 mg:n darunaviiriannoksen ja kerran vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmän teho aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla ODIN on vaiheen III satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavaan darunaviirin/ritonaviiriin (800/100 mg) yhdistelmää kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaan darunaviirin/ritonaviiriin (600/100 mg) yhdistelmään antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla HIV-1-infektiopotilailla, joiden genotyypiresistenssin seulontatestissä ei todettu darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (eli V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ja HIV-1 RNA -määrä oli seulonnassa > 1000 kopiota/ml. Tehon analyysi perustuu 48 viikon hoitoon (ks. seuraava taulukko). Kummassakin hoitoryhmässä käytettiin vähintään kahdesta käänteiskopioijaentsyymin estäjästä (NRTI) koostuvaa optimoitua peruslääkitystä (OBR).

| ODIN            |  |  |   |
|-----------------|--|--|---|
| <i>Tulokset</i> | Darunaviiri/ritonaviiri<br>800/100 mg kerran<br>vuorokaudessa + OBR<br>N = 294 | Darunaviiri/ritonaviiri<br>600/100 mg kahdesti<br>vuorokaudessa + OBR<br>N = 296 | Hoitojen ero<br>(luottamusväli<br>95 %) |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| HIV-1 RNA<br>< 50 kopiota/mla<br>Lähtötilanteen HIV-1<br>RNA (kopiota/ml)<br>< 100,000<br>≥ 100,000<br>Lähtötilanteen CD4+-<br>solumäärä (x 10 <sup>6</sup> /l)<br>≥ 100<br>< 100<br>HIV-1-alatyypin<br>Tyypin B<br>Tyypin AE<br>Tyypin C<br>Muu <sup>c</sup> | 72.1 % (212)<br><br>77.6 % (198/255)<br>35.9 % (14/39)<br><br>75.1 % (184/245)<br>57.1 % (28/49)<br><br>70.4 % (126/179)<br>90.5 % (38/42)<br>72.7 % (32/44)<br>55.2 % (16/29) | 70.9 % (210)<br><br>73.2 % (194/265)<br>51.6 % (16/31)<br><br>72.5 % (187/258)<br>60.5 % (23/38)<br><br>64.3 % (128/199)<br>91.2 % (31/34)<br>78.8 % (26/33)<br>83.3 % (25/30) | 1.2 % (-6.1; 8.5) <sup>b</sup><br><br>4.4 % (-3.0; 11.9)<br>-15.7 % (-39.2; 7.7)<br><br>2.6 % (-5.1; 10.3)<br>-3.4 % (-24.5; 17.8)<br><br>6.1 % (-3.4; 15.6)<br>-0.7 % (-14.0; 12.6)<br>-6.1 % (-2.6; 13.7)<br>-28.2 % (-51.0; -<br>5.3) |
| CD4+-solumäärän<br>keskimääräinen muutos<br>lähtötilanteesta (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>  | 108  | 112  | -5 <sup>d</sup> (-25; 16)  |

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

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

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

<sup>d</sup> Keskiarvojen erot

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

Virologisen vasteen (määriteltiin niiden potilaiden 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 darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on ≥ 100 000 kopiota/ml tai CD4+-solumäärä < 100 solua x 10<sup>6</sup>/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyypin on muu kuin B, on vain vähän tietoja.

### Pediatriset potilaat

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

**DIONE** on avoin vaiheen II tutkimus, jossa tutkittiin darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 12:lla HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 vuodesta alle 18-vuotiaisiin ja painoivat vähintään 40 kg eivätkä olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Nämä potilaat saivat darunaviiria yhdessä ritonaviirin (800/100 mg) kanssa kerran vuorokaudessa yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Virologiseksi vasteeksi määriteltiin plasman HIV-1 RNA -viruskuorman väheneminen vähintään 1,0 log<sub>10</sub> lähtötilanteeseen nähden.

| DIONE  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <i>Hoitotulokset viikolla 48</i>                                       | Darunaviiri/ritonaviiri<br>N=12 |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml <sup>a</sup>                                 | 83.3 % (10)                     |
| CD4 <sup>+</sup> -solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta      | 14                              |
| CD4 <sup>+</sup> -solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta <sup>b</sup> | 221                             |

|   |       |
|---|-------|
| Plasman viruskuorman pieneneminen $\geq 1,0 \log_{10}$ lähtötilanteesta | 100 % |
|---|-------|

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

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

Avoimessa vaiheen II/III tutkimuksessa GS-US-216-0128 arvioitiin 800 mg:n darunaviiriannoksen ja 150 mg:n kobisistaattiannoksen (erillisinä tabletteina otettuna) ja vähintään kahden NRTI-lääkkeen tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa seitsemällä HIV-1-infektiota sairastavalla nuorella, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa ja joilla oli virologinen suppressio ja jotka painoivat vähintään 40 kg. Potilaat saivat (vähintään 3 kuukauden ajan) vakiintunutta antiretrovirus hoitoa, joka koostui darunaviirista yhdessä ritonaviirin kanssa yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa. Heidän käyttämänsä ritonaviiri vaihdettiin 150 mg:aan kobisistaattia kerran vuorokaudessa, ja he jatkoivat darunaviirin (N = 7) ja kahden NRTI-lääkkeen käyttöä.

| <b>Virologinen hoitotulos viikolla 48 aiempaa antiretrovirus hoitoa saaneilla nuorilla, joilla oli virologinen suppressio</b><br>GS-US-216-0128 |   |
|---|---|
| Hoitotulokset viikolla 48   | Darunaviiri/kobisistaatti + vähintään 2 NRTI-lääkettä (N=7) |
| HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml FDA:n Snapshot-menetelmällä   | 85.7 % (6)  |
| CD4+-solujen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (mediaani) <sup>a</sup>  | -6.1 %  |
| CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (mediaani) <sup>a</sup>   | -342 solua/mm <sup>3</sup>                                  |

<sup>a</sup>Ei laskelmia (havaintoihin perustuvat tiedot).

Lisää klinisiä tutkimustuloksia antiretroviraalista hoitoa saaneilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on darunaviiri 75 mg, 150 mg, 300 mg tai 600 mg -tablettien valmisteyhteenvedossa.

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

Darunaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta. Kobisistaatti ja ritonaviiri ovat CYP3A:n estäjiä, joten ne suurentavat darunaviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti.

Ks. tiedot kobisistaatin farmakokineettisistä ominaisuuksista kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.



### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan  $\alpha$ 1-glykoproteiiniin.

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

### Biotransformaatio

*In vitro* -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettamalla. 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 farmakokinetiikka 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 (DRVAM)\* ja joiden HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+-solumäärä on  $\geq 100$  solua  $\times 10^6/l$  (ks. kohta 4.2).

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

Kerran vuorokaudessa otetun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka 10:llä iältään 3 - < 6-vuotiaalla ja vähintään 14 - < 20 kg:n painoisella aiempaa hoitoa saaneella pediatriisella potilaalla osoitti, että painon mukainen annostus johti 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 pediatriisten 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 DRVAMEja\* 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

Pediatriisille potilaille samanaikaisesti annettujen 800 mg:n darunaviiriannoksen ja 150 mg:n kobisistaattiannoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu GS-US-216-0128-tutkimuksessa seitsemällä nuorella, jotka olivat iältään vähintään 12 vuotta, mutta alle 18 vuotta ja painoivat vähintään 40 kg. Nuorten altistuksen geometrinen keskiarvo ( $AUC_{tau}$ ) oli darunaviirin osalta samankaltainen ja kobisistaatin osalta 19 % suurempi kuin altistus aikuisilla, jotka saivat GS-US-216-0130-tutkimuksessa samanaikaisesti 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia. Kobisistaatin osalta havaittua eroa ei katsottu kliinisesti oleelliseksi.

|   | Aikuiset GS-US-216-0130-tutkimuksessa viikolla 24 (viite) a keskiarvo (variaatiokerroin, %) pienimmän neliösumman geometrinen keskiarvo | Nuoret GS-US-216-0128- tutkimuksessa päivänä 10 (testi)b keskiarvo (variaatiokerroin, %) pienimmän neliösumman geometrinen keskiarvo | Pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon suhde (90 %:n luottamusväli) (testi/viite) |
|---|---|--|---|
| N   | 60 <sup>c</sup>   | 7  |   |
| Darunaviirin farmakokineettinen parametri |   |  |   |
| $AUC_{tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>        | 81 646 (32,2)<br>77 534   | 80 877 (29,5)<br>77,217  | 1,00 (0,79-1,26)  |
| $C_{max}$ (ng/ml)                         | 7 663 (25,1)<br>7,422   | 7 506 (21,7)<br>7,319  | 0,99 (0,83-1,17)  |
| $C_{tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>            | 1 311 (74,0)<br>947   | 1 087 (91,6)<br>676  | 0,71 (0,34-1,48)  |

| Kobisistaatin farmakokineettinen parametri |                                   |                                   |                  |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>  | 7 596 (48,1)<br>7 022             | 8 741 (34,9)<br>8,330             | 1,19 (0,95-1,48) |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                   | 991 (33,4)<br>945                 | 1 116 (20,0)<br>1,095             | 1,16 (1,00-1,35) |
| C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>      | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup> | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup> | 1,28 (0,51-3,22) |

- a Viikon 24 intensiiviset farmakokineettiset tiedot tutkittavista, jotka saivat yhdistelmänä 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia.
- b Päivän 10 intensiiviset farmakokineettiset tiedot tutkittavista, jotka saivat yhdistelmänä 800 mg darunaviiria ja 150 mg kobisistaattia.
- c AUC<sub>tau</sub>-arvon ja C<sub>tau</sub>-arvon N = 59.
- d Pitoisuutta ennen annosta (0 tuntia) käytettiin GS-US-216-0128-tutkimuksessa pitoisuuden korvikemuuttujana 24 tunnin kohdalla AUC<sub>tau</sub>-arvon ja C<sub>tau</sub>-arvon arviointiin.
- e GS-US-216-0130-tutkimuksessa C<sub>tau</sub>-arvon pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon N = 57 ja GS-US-216-0128-tutkimuksessa C<sub>tau</sub>-arvon pienimmän neliösumman geometrisen keskiarvon N = 5.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Sukupuoli*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika*

Kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 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><br>(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><br>(keskiarvo ± keskihajonta)   | <b>Toinen raskauskolmanneksen (n = 17)</b> | <b>Kolmas raskauskolmanneksen (n = 15)</b> | <b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 15)</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 <sup>a</sup>  | 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 %,  $AUC_{12h}$  24 % 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.

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

| <b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/150 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen</b> |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka</b><br>(keskiarvo ± keskihajonta)  | <b>Toinen raskauskolmanneksen</b><br>(n=7) | <b>Kolmas raskauskolmanneksen</b><br>(n=6) | <b>Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa)</b><br>(n=6) |
| $C_{max}$ , ng/mL  | 4,340 ± 1,616                              | 4,910 ± 970                                | 7,918 ± 2,199                                      |
| $AUC_{24h}$ , ng.h/mL  | 47,293 ± 19,058                            | 47,991 ± 9,879                             | 99,613 ± 34,862                                    |
| $C_{min}$ , ng/mL  | 168 ± 149                                  | 184 ± 99                                   | 1,538 ± 1,344                                      |

Kobisistaattialtistus oli raskauden aikana pienempi, mikä saattaa heikentää darunaviiria tehostavaa vaikutusta. Toisella raskauskolmanneksella kobisistaatin  $C_{max}$  oli 50 %,  $AUC_{24h}$  63 % ja  $C_{min}$  83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Kolmannella raskauskolmanneksella kobisistaatin  $C_{max}$  oli 27 %,  $AUC_{24h}$  49 % ja  $C_{min}$  83 % pienempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Muutoksia todettiin maksassa (hepatosyyttien hypertrofia, vakuolisaatio, maksaentsyymiarvojen nousu) ja kilpirauhasssa (follikulaarinen hypertrofia). Rotalla darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä lisäsi hieman punasoluparametreihin, maksaan ja kilpirauhaseen kohdistuvia vaikutuksia ja haiman saarekesolujen fibroosin ilmaantuvuutta (vain uroksilla) pelkkään darunaviirihoitoon verrattuna. Koiralla ei todettu merkittäviä toksisuuslöydöksiä eikä kohde-elimien, 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 poikasten altistui vaikuttavalle aineelle maidon kautta, ja/tai emoon kohdistuvasta toksisuudesta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5-11 kuin aikuisilla rotilla.

Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 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-aivoesteen ja maksaentsyymien kehittymisnopeuteen liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi darunaviirin ja pieniannoksen 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 naarailla havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhaskasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviiri-altistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Sisäkerros

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K30  
Krospovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi

#### Ulkokerros

Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

*Darunavir Accord 400 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Päällyste (oranssi-2), aineosat:

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogolit  
Talkki

Paraoranssi (E110)

*Darunavir Accord 800 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Päällyste (punainen), aineosat:

Polyvinyylialkoholi

Makrogolit

Punainen rautaoksidi (E172)

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoot:

Darunavir Accord 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 60 tabletin purkki.

Darunavir Accord 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tai kolme 30 tabletin purkkia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht,

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

400 mg: 36226

800 mg: 36228

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.06.2019  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.11.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.07.2024



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir Accord 400 mg filmdragerade tabletter  
Darunavir Accord 800 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Darunavir Accord 400 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg darunavir (som propylenglykolsolvat)

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,2496 mg para-orange aluminiumlack (E 110).

Varje filmdragerad tablett innehåller 75,94 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 55,55 mg propylenglykol (E1520).

### Darunavir Accord 800 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som propylenglykolsolvat)

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 151,88 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 111,1 mg propylenglykol (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

### Darunavir 400 mg filmdragerade tabletter

Orange, oval tablett präglad med "400" på ena sidan och måtten:

längd: 18,2±0,2 mm, bredd: 9,2±0,2 mm och tjocklek: 5,7±0,4 mm.

### Darunavir 800 mg filmdragerade tabletter

Orange, oval tablett präglad med "800" på ena sidan och måtten:

längd: 21,4±0,2 mm, bredd: 10,8±0,2 mm och tjocklek: 8,0±0,4 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Darunavir Accord administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter med humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion.

Darunavir Accord administrerat tillsammans med kobicistat är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger minst 40 kg) (se avsnitt 4.2).

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg tabletter kan användas för att uppnå passande doseringar för behandling av hiv-1-infektion hos vuxna och pediatrika patienter från 3 år och som väger minst 40 kg och är:

- antiretroviralt behandlingsnaiva (ART-naiva) (se avsnitt 4.2).
- ART-erfarna utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) och som har plasma hiv-1-RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ celltal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ . Vid beslut om att påbörja behandlingen med darunavir hos sådana ART-erfarna patienter, bör genotypisk bestämning vara vägledande för användningen av Darunavir Accord (se avsnitt 4.2, 4.3, 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 Accord har påbörjats bör patienter rådas att inte ändra dosen, doseringsformen eller avbryta behandlingen utan att diskutera med sin läkare.

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare (boostrare). Darunavir kan således ha olika kontraindikationer och rekommendationer för samtidiga läkemedel beroende på om läkemedlet är bostrat med ritonavir eller kobicistat (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

### Dosering

Darunavir Accord måste alltid ges oralt tillsammans med kobicistat eller lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Innan behandling med Darunavir Accord sätts in ska således produktresumén för kobicistat eller ritonavir studeras. Kobicistat är inte indicerat för regimer med dosering två gånger dagligen eller för användning till den pediatrika populationen under 12 år som väger mindre än 40 kg.

Darunavir kan även finnas som oral suspension för användning till patienter som inte kan svälja darunavir tabletter.

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

Den rekommenderade doseringen är 800 mg en gång dagligen tagen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda. Darunavir Accord 400 mg och 800 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 800 mg en gång dagligen.

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

Rekommenderade dosregimer är enligt följande:

- Till ART-erfarna patienter utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.1) kan en dosregim med 800 mg en gång dagligen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg tillsammans med föda användas. Darunavir Accord 400 mg och 800 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 800 mg en gång dagligen.
- Till alla andra ART-erfarna patienter eller om hiv-1-genotypbestämning inte är tillgänglig, är den rekommenderade doseringen 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, tillsammans med föda. Se produktresumén för darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

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

### *ART-naiva pediatrika patienter (3-17 år och som väger minst 40 kg)*

Den rekommenderade doseringen är 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda eller 800 mg en gång dagligen tagen med kobicistat 150 mg en gång dagligen med föda (hos ungdomar 12 år eller äldre). Darunavir 400 mg och 800 mg tabletter kan användas för behandlingen 800 mg en gång dagligen. Dosen kobicistat som ska användas med darunavir till barn under 12 år har inte fastställts.

### *ART-erfarna pediatrika patienter (3-17 år och som väger minst 40 kg)*

Dosen kobicistat som ska användas med darunavir till barn under 12 år har inte fastställts.

De rekommenderade doseringarna är enligt följande:

- För ART-erfarna patienter utan DRV-RAMs\* och som har plasma hiv-1 RNA <100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.1) kan en dosering med 800 mg en gång dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda eller 800 mg en gång dagligen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen tagen med föda (hos ungdomar 12 år och äldre) användas. Darunavir 400 mg eller 800 mg tabletter kan användas för att uppnå doseringen 800 mg en gång dagligen. Doseringen av kobicistat som ska användas med Darunavir Accord till barn under 12 års ålder har inte fastställts.
- För alla andra ART-erfarna patienter eller om genotypisk bestämning av hiv-1 inte finns tillgänglig, beskrivs den rekommenderade doseringen i produktresumén för darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg och 600 mg tabletter.

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

#### *Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en tablett, och om det har gått mindre än 12 timmar sedan en daglig dos av darunavir och/eller kobicistat eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen darunavir och kobicistat eller ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 12 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat. Denna anvisning är baserad på halveringstiden för darunavir i närvaro av kobicistat eller ritonavir, och det rekommenderade dosintervallet på cirka 24 timmar.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter intag av läkemedlet ska en till dos av Darunavir Accord med kobicistat eller 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 Accord med kobicistat eller ritonavir förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad och därför ska darunavir accord 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 bör 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 Accord 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 darunavir/ritonavir för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och därför kan ingen rekommendation ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter.

Kobicistat hämmar den tubulära utsöndringen av kreatinin och kan leda till måttliga öknningar av serumkreatinin och måttliga minskningar av kreatininclearance. Således kan användning av kreatininclearance för att uppskatta renal eliminering vara vilseledande. Kobicistat som en farmakokinetisk förstärkare av darunavir ska därför inte sättas in till patienter med kreatininclearance under 70 ml/min om något samtidigt administrerat läkemedel kräver dosjustering baserat på kreatininclearance, t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipovoxil.

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

#### *Pediatrisk population*

Darunavir Accord ska inte användas till barn

- under 3 års på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4 och 5.3) eller
- med en kroppsvikt under 15 kg eftersom dosen hos denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1)

Darunavir Accord tagen med kobicistat ska inte användas av barn i åldern 3 till 11 år som väger < 40 kg eftersom dosen av kobicistat som ska användas av dessa barn inte har fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Darunavir Accord 400 mg och 800 mg tablettorna är inte lämpliga för denna patientgrupp. Andra doseringsformer finns tillgängliga.

#### *Graviditet och postpartum*

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

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 4.4 och 5.2). Därför ska behandling med darunavir/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med darunavir/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6). Darunavir/ritonavir kan övervägas som ett alternativ

#### Administreringssätt

Patienter bör instrueras att ta Darunavir Accord tillsammans med kobicistat eller 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.

Samtidig behandling med något av följande läkemedel på grund av den förväntade minskningen av plasmakoncentrationer av darunavir, ritonavir och kobicistat och risken för förlust av terapeutisk effekt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Gäller för darunavir boostrat med antingen ritonavir eller kobicistat:

- Kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).
- Starka CYP3A-inducerare såsom rifampicin och naturpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Samtidig administrering förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir, ritonavir och kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Gäller för darunavir boostrat med kobicistat, men inte boostrat med ritonavir:

- Darunavir boostrat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion än darunavir boostrat med ritonavir. Samtidig användning med starka CYP3A-inducerare är kontraindicerad eftersom dessa kan minska exponeringen för kobicistat och darunavir och leda till förlust av terapeutisk effekt. Starka CYP3A-inducerare omfattar t.ex. karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Darunavir boosterat med antingen ritonavir eller kobicistat hämmar elimineringen av aktiva substanser vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A. Detta leder till ökad exponering för det samtidigt administrerade läkemedlet. Samtidig behandling med läkemedel för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser är således kontraindicerad (gäller darunavir boosterat med antingen ritonavir eller kobicistat). 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, ergonovin, ergotamin och metylergometrin (metylergonovin))
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, 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)
- Tikagrelor (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Darunavir 400 mg, 800 mg måste alltid ges oralt med kobicistat eller lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.2). Produktresumén för kobicistat eller ritonavir måste således studeras innan behandling med Darunavir Accord påbörjas.

En ökning av dosen ritonavir jämfört med den som rekommenderas i avsnitt 4.2 påverkade inte signifikant koncentrationerna av darunavir. Det rekommenderas inte att ändra dosen av kobicistat eller ritonavir.

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 bör 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+ cellantal  $< 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2). Kombinationer med annan optimerad bakgrundsregim (OBR)  $\geq 2$  NRTI har inte studerats i denna population. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra hiv-1-subtyper än B (se avsnitt 5.1).

##### Pediatrisk population

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

### Graviditet

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

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen under den andra och tredje trimestern har visat sig leda till låg exponering för darunavir, med en minskning av C<sub>min</sub>-nivåer på cirka 90 % (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boostring. Den kraftiga minskningen av darunavirexponering kan leda till virologisk svikt och en ökad risk för att modern överför HIV-infektion till barnet. Därför ska behandling med darunavir/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med darunavir/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6). Darunavir administrerat med en låg dos ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

### Äldre

Det finns begränsad information gällande användning av darunavir hos patienter som är 65 år eller äldre, och försiktighet ska iaktas 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).

### Kraftiga hudutslag

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades kraftiga 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/ritonavir ska omedelbart avbrytas om tecken och symptom på kraftiga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, kraftiga 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 och raltegravir, jämfört med patienter som fick darunavir utan raltegravir eller raltegravir utan darunavir (se avsnitt 4.8).

Darunavir innehåller en sulfonamid. Darunavir Accord 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 för darunavir/ritonavir (n=3 063) 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 allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Om samtidig behandling med antiviral terapi mot hepatit B eller C föreligger, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

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

Om det finns tecken på ny eller förvärrad leverdysfunktion (inklusive kliniskt signifikant höjning av leverenzymmer och/eller symptom som trötthet, anorexi, illamående, gulsot, mörk urin, ömhet i levern,

hepatomegali) hos patienter som använder darunavir i kombination med kobicitat eller lågdos 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 Accord 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 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).

Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och således kan inga rekommendationer ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Kobicistat minskar beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Detta bör beaktas om darunavir och kobicistat administreras till patienter hos vilka beräknad kreatininclearance används för att justera doser av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 4.2 och produktresumén för kobicistat).

Det saknas i nuläget data för att fastställa om samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och kobicistat förknippas med en större risk för njurbiverkningar jämfört med regimer som innehåller tenofoviridisoproxil utan kobicistat.

#### *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 ett kliniskt lämpligt sätt.

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktorell (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. Patienterna bör rådats att söka läkare om de drabbas av ledvärk, ledstelhet och svårigheter att röra sig.

#### 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 sätts 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 immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

#### Läkemedelsinteraktioner

Flera interaktionsstudier har genomförts med darunavir vid lägre doser än de rekommenderade. Effekterna på samtidigt administrerade läkemedel kan då underskattas och klinisk övervakning av säkerheten kan vara motiverad. Fullständig information om interaktioner med andra läkemedel finns i avsnitt 4.5.

#### *Farmakokinetisk förstärkare och samtidig läkemedel*

Darunavir har olika interaktionsprofiler beroende på om läkemedlet är bostrat med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir bostrat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion: samtidig användning av darunavir/kobicistat och starka CYP3A-inducerare är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3), och samtidig användning av svaga till måttliga CYP3A-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av darunavir/ritonavir och darunavir/kobicistat med starka CYP3A-inducerare såsom lopinavir/ritonavir, rifampicin och naturläkemedel som innehåller johannesört, *Hypericum perforatum*, är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
- Till skillnad från ritonavir har kobicistat inga inducerande effekter på enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5). Vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat måste försiktighet iaktas de första två behandlingsveckorna med darunavir/kobicistat, särskilt om doser av något samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats vid användning av ritonavir som farmakokinetisk förstärkare. En dosreduktion av det samtidigt administrerade läkemedlet kan behövas i dessa fall.

Efavirenz i kombination med **bostrad** darunavir kan resultera i suboptimal  $C_{\min}$  för darunavir. Om efavirenz används i kombination med darunavir bör doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Se produktresumén för darunavir 75mg, 150 mg, 300 mg och 600 mg tabletter (se avsnitt 4.5)

Darunavir Accord 400 mg tabletter innehåller para-orange aluminiumlack (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg innehåller laktosmonhydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg tabletter innehåller propylenglykol (E1520).

Darunavir Accord 400 mg tabletter innehåller 55,55 mg propylenglykol (E1520) i varje filmdragerad tablett. Samtidig administrering med substrat för alkoholdehydrogenas såsom etanol kan orsaka allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Darunavir Accord 400 mg tabletter innehåller 111,1 mg propylenglykol (E1520) i varje filmdragerad tablett. Samtidig administrering med substrat för alkoholdehydrogenas såsom etanol kan orsaka allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Livshotande och fatala 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).

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



Interaktionsprofilen för darunavir kan variera beroende på om ritonavir eller kobicitat används som farmakokinetisk förstärkare. Rekommendationerna för samtidig användning av darunavir och andra läkemedel kan därför skilja sig åt beroende på om darunavir är boosterat med ritonavir eller kobicistat (se avsnitt 4.3 och 4.4), och försiktighet krävs också vid förstagångsbehandling vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat (se avsnitt 4.4).

#### Läkemedel som påverkar darunavirexponeringen (ritonavir som farmakokinetisk förstärkare)

Darunavir och ritonavir metaboliseras av CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet förväntas öka clearance av darunavir och ritonavir, vilket leder till lägre plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och följdaktligen för darunavir, vilket leder till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling (se avsnitt 4.3 och 4.4). CYP3A-inducerare som är kontraindicerade omfattar t.ex. rifampicin, johannesört och lopinavir.

Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och ritonavir, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir. Samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare rekommenderas inte och försiktighet ska iaktas. Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan (t.ex. indinavir, azolantimykotika såsom klotrimazol).

#### Läkemedel som påverkar darunavirexponeringen (kobicistat som farmakokinetisk förstärkare)

Darunavir och kobicistat metaboliseras av CYP3A, och samtidig administrering med CYP3A-inducerare kan således leda till subterapeutisk plasmaexponering för darunavir. Darunavir boosterat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion än ritonavirboosterat darunavir: samtidig administrering av darunavir/kobicistat med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A (t.ex. johannesört, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av darunavir/kobicistat med svaga till måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason och bosentan) rekommenderas inte (se interaktionstabellen nedan).

För samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare gäller samma rekommendationer, oberoende av om darunavir är boosterat med ritonavir eller med kobicistat (se avsnitt ovan).

#### Läkemedel som kan påverkas av darunavir boosterat med ritonavir

Darunavir och ritonavir är hämmare av CYP3A, CYP2D6 och P-gp. Samtidig administrering av darunavir/ritonavir och 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.

Darunavir samadministrerad med lågdos ritonavir (darunavir/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).

Samtidig administrering av darunavir boosterat med 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).

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

En klinisk studie, där man använde en blandning av läkemedel ("läkemedelscocktail") 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 och 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 preparat (t.ex. dabigatranetexilat, digoxin, statiner och bosentan, se interaktionstabellen nedan).

#### Läkemedel som kan påverkas av darunavir boosterat med kobicistat

Rekommendationerna för darunavir boosterat med ritonavir **liknar rekommendationerna** för darunavir boosterat med kobicistat avseende substrat av CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 och OATP1B3 (se kontraindikationer och rekommendationer i avsnittet ovan). Kobicistat 150 mg administrerat med darunavir 800 mg en gång dagligen förstärker de farmakokinetiska parametrarna för darunavir på ett sätt som är jämförbart med ritonavir (se avsnitt 5.2).

Till skillnad från ritonavir inducerar kobicistat inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. För ytterligare information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

#### Interaktionstabell

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare. Darunavir kan således ha olika rekommendationer för samtidiga läkemedel beroende på om läkemedlet är boosterat med ritonavir eller kobicistat. Inga interaktionsstudier som visas i tabellen har utförts med darunavir boosterat med kobicistat. Samma rekommendationer gäller, om inget annat anges. För ytterligare information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

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

I tabellen nedan specificeras den specifika farmakokinetiska förstärkaren när rekommendationerna skiljer sig åt. När rekommendationen är densamma för darunavir vid samtidig administrering med en lågdos ritonavir eller kobicistat, används termen "boosterat darunavir Accord".

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 Accord 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>Läkemedelsexempel per terapiområde</b>                                       | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
| <b>HIV-ANTIRETROVIRALA</b>  |   |  |
| <i><b>Integrashämmare</b></i>   |   |  |
| Dolutegravir  | dolutegravir AUC ↓ 22 %<br>dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 %<br>dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br>darunavir ↔*<br>* Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data   | Boostrad darunavir och dolutegravir kan användas utan dosjustering.  |
| Raltegravir   | Vissa kliniska studier antyder att raltegravir kan orsaka en måttlig sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.  | För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Boostrad darunavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.   |
| <i><b>Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</b></i>             |   |  |
| Didanosin<br>400 mg en gång<br>dagligen   | didanosin AUC ↓ 9%<br>didanosin C <sub>min</sub> ND<br>didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Boostrad darunavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter boostrad darunavir givet med mat.  |
| Tenofovir disoproxil<br>245 mg en gång<br>dagligen <sup>‡</sup>                 | tenofovir AUC ↑ 22 %<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 %<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br>#darunavir AUC ↑ 21 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 %<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 %<br>(↑ tenofovir p.g.a. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)                                | Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när boostrad darunavir ges i kombination med tenofovir disoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.<br><br>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av tenofovir disoproxil |
| Emtricitabin/tenofovirafenenamid  | Tenofovirafenenamid ↔<br>Tenofovir ↑  | Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofovirafenenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av boostrad darunavir.  |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>Zidovudin                  | Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abacavir vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner för dessa läkemedel och boostrad darunavir. | Boostrad darunavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.<br><br>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av emtricitabin eller lamivudin.  |
| <i><b>Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</b></i>       |   |  |

| INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL            |   |   |
|---|---|---|
| Läkemedels exempel per terapiområde   | Interaktion<br>Geometrisk medelförändring (%)   | Rekommendationer vid samtidig administrering  |
| Efavirenz<br>600 mg en gång<br>dagligen   | efavirenz AUC ↑ 21 %<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 %<br>efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 %<br>#darunavir AUC ↓ 13 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 %<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%<br>(↑ efavirenz p.g.a. CYP3A-hämning)<br>(↓ 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.<br><br>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 bör doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.4).<br><br>Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). |
| Etravirin<br>100 mg två gånger<br>dagligen  | etravirin AUC ↓ 37 %<br>etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 %<br>darunavir AUC ↑ 15 %<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och <u>etravirin 200 mg två gånger</u> dagligen kan användas utan dosjusteringar.<br><br>Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).   |
| Nevirapin<br>200 mg två gånger<br>dagligen  | nevirapin AUC ↑ 27 %<br>nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 %<br>nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 %<br>#darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data.<br>(↑ nevirapin p.g.a. CYP3-hämning)   | Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.<br><br>Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).   |
| Rilpivirin<br>150 mg en gång<br>dagligen  | rilpivirin AUC ↑ 130 %<br>rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 %<br>rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 1 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Boostrad darunavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.   |
| <b>Hiv-Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir †</b> |   |   |
| Atazanavir<br>300 mg en gång<br>dagligen  | atazanavir AUC ↔<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 %<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br><br>Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med | Atazanavir kan användas med darunavir/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.<br><br>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se   |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>                                      |   |   |
|--|---|---|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>   | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>   |
|  | darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.<br>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.   | avsnitt 4.5).   |
| Indinavir<br>800 mg två gånger dagligen  | indinavir AUC ↑ 23 %<br>indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 %<br>indinavir C <sub>max</sub> ↔<br>#darunavir AUC ↑ 24 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 %<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br><br>Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen.<br>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 dosjusteringar av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.<br><br>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5). |
| Saquinavir<br>1 000 mg två gånger dagligen   | #darunavir AUC ↓ 26 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 %<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 %<br>saquinavir AUC ↓ 6 %<br>saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18 %<br>saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6 %<br><br>Saquinavir: jämförelse av saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen.<br>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1 000 mg två gånger dagligen. | Darunavir/lågdos ritonavir bör inte kombineras med saquinavir.<br><br>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).  |
| <b>Hiv-Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir<sup>†</sup></b>                         |   |   |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg två gånger dagligen<br><br>Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg två gånger dagligen | lopinavir AUC ↑ 9 %<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 %<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 %<br>darunavir AUC ↓ 38 %‡<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 %‡<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 %‡<br>lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 %<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br>darunavir AUC ↓ 41 %<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 %<br>‡ baserat på icke dosnormaliserade värden   | På grund av en 40 %-ig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av boostrad darunavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Läkemedelsexempel per terapiområde</b>  | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>  | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
| <b>CCR5-ANTAGONISTER</b>   |  |  |
| Maraviroc<br>150 mg två gånger dagligen  | maraviroc AUC ↑ 305%<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129%<br>darunavir-,ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.   | Dosen av maraviroc bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans boostrad darunavir.   |
| <b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>   |  |  |
| Alfuzosin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)   | Samtidig användning med boostrad darunavir 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 boostrad darunavir   | Samtidig användning med boostrad darunavir 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<br>Flekainid<br>Lidokain (systemisk)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>Amiodaron<br>Bepidil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Kinidin<br>Ranolazin | Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)   | Försiktighet är motiverad och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med boostrad darunavir.<br><br>Boostrad darunavir administrerad med amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, kinidin, eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).             |
| Digoxin<br>0,4 mg singeldos  | digoxin AUC ↑ 61 %<br>digoxin C <sub>min</sub> ND<br>digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29 %<br>(↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)   | Med tanke på att digoxin har ett smalt terapeutiskt index, bör lägsta möjliga dos av digoxin ordineras initialt om digoxin ges till patienter som står på behandling med boostrad darunavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms. |
| <b>ANTIBIOTIKA</b>   |  |  |
| Klaritromycin<br>500 mg två gånger dagligen  | klaritromycin AUC ↑ 57 %<br>klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 %<br>klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 %<br>#darunavir AUC ↓ 13 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 %<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 %<br>Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir. | Försiktighet ska iakttagas när klaritromycin kombineras med boostrad darunavir/lågdos ritonavir.<br><br>För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>  | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
|   | (↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp)   |  |
| <b>ANTIKOAGULANTIA / TROMBOCYTAGGREGATIONS HÄMMANDE MEDEL</b>                   |  |  |
| Apixaban<br><br>Rivaroxaban   | Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad darunavir med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiumet (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)   | Användning av boostrad darunavir med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk..  |
| Dabigatranetexilat<br>Edoxaban  | dabigatranetexilat (150 mg):<br>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeldos:<br>dabigatran AUC ↑ 72 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %<br><br>darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen:<br>dabigatran AUC ↑ 18 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %<br><br>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeldos:<br>dabigatran AUC ↑ 164 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %<br><br>darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen:<br>dabigatran AUC ↑ 88 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99 % | Darunavir/ritonavir:<br>Klinisk övervakning och/eller dosreduktion av DOAK ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med darunavir/ritonavir.<br><br>Darunavir/kobicistat:<br>Klinisk övervakning och dosreduktion krävs när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med darunavir/kobicistat. |
| Tikagrelor  | Baserat på teoretiska antaganden kan samtidig administrering av boostrad darunavir och tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor (CYP3A- och/eller P-glykoproteinhämning).<br><br>Ej studerat. Samtidig administrering av klopidogrel och boostrad darunavir förväntas minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.  | Samtidig administrering av boostrad darunavir med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).<br><br>Samtidig administrering av klopidogrel och boostrad darunavir rekommenderas inte.<br><br>Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.  |
| Warfarin  | Ej studerat. Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering med boostrad darunavir.  | INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med boostrad darunavir.  |
| <b>ANTIPILEPTIKA</b>  |  |  |
| Fenobarbital<br>Fenytoin  | Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare. (induktion av CYP450 enzymer)  | Darunavir/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.<br><br>Användning av dessa läkemedel med darunavir/kobicistat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3)  |
| Karbamazepin<br>200 mg två gånger dagligen                                      | karbamazepin AUC ↑ 45 %<br>karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 %<br>karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 %<br>darunavir AUC ↔   | Ingen dosjustering rekommenderas för darunavir/ritonavir.<br>Om det finns behov av att   |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>   | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>  | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
|  | darunavir $C_{min}$ ↓ 15 %<br>darunavir $C_{max}$ ↔  | 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 minska med 25 % till 50 % i närvaro av darunavir/ritonavir.<br><br>Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)   |
| Klonazepam   | Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad darunavir med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)   | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir med klonazepam.  |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>  |  |  |
| Paroxetin<br>20 mg en gång dagligen<br><br>Sertralin<br>50 mg en gång dagligen<br><br>Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodone | paroxetin AUC ↓ 39 %<br>paroxetin $C_{min}$ ↓ 37 %<br>paroxetin $C_{max}$ ↓ 36 %<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↔<br>#darunavir $C_{max}$ ↔<br>sertralin AUC ↓ 49 %<br>sertralin $C_{min}$ ↓ 49 %<br>sertralin $C_{max}$ ↓ 44 %<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↓ 6 %<br>#darunavir $C_{max}$ ↔<br><br>Till skillnad från dessa data med darunavir/ritonavir, kan darunavir/kobicistat öka dessa antidepressiva läkemedels plasmakoncentrationer (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning). Samtidig användning av boostrad darunavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning). | Om antidepressiva administreras samtidigt med boostrad darunavir rekommenderas en dositering av det antidepressiva läkemedlet baserat på en klinisk bedömning av antidepressivt svar. Dessutom bör patienter som står på en stabil dos av dessa antidepressiva läkemedel och påbörjar behandling med boostrad darunavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.<br><br>Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig. |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>   |  |  |
| Metformin  | Ej studerat. Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir administrerat tillsammans med kobicistat öka plasmakoncentrationer av metformin (MATE1-hämning)  | Noggrann patientmonitorering och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar darunavir samtidigt med kobicistat (gäller ej för darunavir administrerat tillsammans med ritonavir).  |
| <b>ANTIEMETIKA</b>   |  |  |



| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>        |   |   |
|--|---|---|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>   | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>   |
| Domperidon   | Ej studerat.  | Samtidig administrering av domperidon med boostrad darunavir är kontraindicerad   |
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>  |   |   |
| Vorikonazol  | Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450 enzymer)<br><br>Koncentrationer av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering med kobicistat. (hämmning av CYP450-enzymen)   | Vorikonazol ska inte administreras med boostrad darunavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.  |
| Flukonazol<br>Isavukonazol<br>Posakonazol<br>Itrakonazol                               | Ej studerat. Boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itrakonazol 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 itrakonazol inte överstiga 200 mg  |
| Klotrimazol  | Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol.<br>darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell)   |   |
| <b>MEDEL MOT GIKT</b>  |   |   |
| Kolkicin   | Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin med boostrad darunavir ritonavir kan öka exponeringen av 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 boostrad darunavir är nödvändig. Kolkicin och boostrad darunavir är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). |
| <b>ANTIMALARIAMEDEL</b>  |   |   |
| Artemeter/lumefantrin<br>80/480 mg, 6 doser efter<br>0, 8, 24, 36, 48 och<br>60 timmar | artemeter AUC ↓ 16 %<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>dihydroartemisinin AUC ↓ 18 %<br>dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>lumefantrin AUC ↑ 175 %<br>lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126 %<br>lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔ | Kombinationen av boostrad darunavir och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; beroende på den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.  |
| <b>ANTIMYKOBACTERIELLA MEDEL</b>   |   |   |
| Rifampicin<br>Rifapentin   | Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare   | Kombinationen rifapentin och boostrad darunavir rekommenderas inte.<br>Kombinationen av rifampicin och  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |  |
|---|---|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion<br/>Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
|   | 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.   | boostad darunavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |
| Rifabutin<br>150 mg en gång<br>varannan dag                                     | <p>rifabutin AUC** ↑ 55 %<br/> rifabutin C<sub>min</sub> ** ↑ ND<br/> rifabutin C<sub>max</sub> ** ↔<br/> darunavir AUC ↑ 53 %<br/> darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68 %<br/> darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39 %<br/> ** summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans+metaboliten 25-<i>O</i>-desacetyl)</p> <p>Interaktionsstudien visade jämförbar daglig systemisk exponering för rifabutin vid behandling med 300 mg en gång dagligen enbart som vid 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-<i>O</i>-desacetylrifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-<i>O</i>-desacetyl) 1,6 gånger, medan C<sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data på jämförelse med en 150 mg en gång dagligen referensdos saknas.</p> <p>(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).</p> | <p>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 darunavir administrerat med ritonavir. Vid säkerhetsproblem bör ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas.</p> <p>Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter bör 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.</p> <p>Samtidig administrering av darunavir tillsammans med kobicistat och rifabutin rekommenderas inte</p> |
| <b>CYTOSTATIKA</b>  |   |  |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastine<br>Vincristine                            | Ej studerat. Boostad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)  | Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering av boostad darunavir. Detta kan leda till en eventuell ökning av biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa cytostatikum kombineras med boostad darunavir.   |
| Everolimus<br>Irinotecan  |   |  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>   | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>  | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
|  |  | Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och boostrad darunavir rekommenderas inte.  |
| <b>ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>  |  |  |
| Kvetiapin  | Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av detta antipsykotikum. (CYP3A-hämning)   | Samtidig administrering av boostrad darunavir och kvetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka kvetiapinrelaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).  |
| Perfenazin<br>Risperidon<br>Thioridazin<br><br>Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol   | Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6-hämning och/eller P-gp)-hämning.   | En dossänkning kan krävas för dessa läkemedel när de administreras samtidigt boostrad darunavir.<br><br>Samtidig administrering av boostrad darunavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |
| <b>BETABLOCKERARE</b>  |  |  |
| Karvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol  | Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)  | Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren bör övervägas.  |
| <b>KALCIUMANTAGONISTER</b>   |  |  |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nikardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil  | Ej studerat. Boostrad darunavir kan förväntas öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalblockerare. (CYP3A-hämning och/eller CYP2D6-hämning)  | Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras med boostrad darunavir.   |
| <b>KORTIKOSTEROIDER</b>  |  |  |
| Kortikosteroider som främst metaboliseras via CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon) | 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. 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 plasmakoncentrationerna av ritonavir har ännu inte fastställts. | Samtidig användning av boostrad darunavir och kortikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras via CYP3A kan öka risken för att patienten utvecklar systemiska kortikosteroideffekter, däribland Cushings syndrom och binjrehämning. 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. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason ska övervägas, i synnerhet vid längre tids |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |  |
|---|---|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
|   | Andra kortikosteroider: interaktion ej studerad. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av boostrad darunavir, vilket leder till reducerade serumkoncentrationer av kortisol.                             | användning.  |
| Dexametason (systemisk)   | Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)   | Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med boostrad darunavir.  |
| <b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>  |   |  |
| Bosentan  | Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan.<br><br>Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationer av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-induktion) | Vid samtidig administrering med darunavir och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.<br><br>Samtidig administrering av darunavir tillsammans med kobicistat och bosentan rekommenderas inte.   |
| <b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b>                |   |  |
| <b>NS3-4A-proteashämmare</b>  |   |  |
| Elbasvir/grazoprevir  | Boostrad darunavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)  | Samtidig användning av boostrad darunavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |
| Glekaprevir/pibrentasvir  | Baserat på teoretiska överväganden kan boostrad darunavir öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)  | Det rekommenderas inte att samtidigt administrera boostrad darunavir med glekaprevir/pibrentasvir.   |
| <b>NATURLÄKEMEDEL</b>   |   |  |
| Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                     | Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir (CYP450-induktion).  | Boostrad darunavir 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 CO-A REDUKTASHÄMMARE</b>   |   |  |
| Lovastatin<br>Simvastatin   | Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med boostrad darunavir (CYP3A4-hämning)  | Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av boostrad darunavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).  |
| Atorvastatin<br>10 mg en gång dagligen  | atorvastatin AUC ↑ 3-4-faldig<br>atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-faldig<br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-faldig  | När administrering av atorvastatin med boostrad darunavir önskas, bör startdosen av atorvastatin vara  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |   |
|---|---|---|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>   |
|   | #darunavir/ritonavir<br><br>atorvastatin AUC ↑ 290<br>% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319<br>% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> med darunavir/kobicistat 800/150 mg  | 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret.  |
| Pravastatin<br>40 mg enkeldos   | pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup><br>pravastatin C <sub>min</sub> ND<br>pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 %<br><sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter  | När administrering av pravastatin med boostrad darunavir krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten kontrolleras.                   |
| Rosuvastatin<br>10 mg en gång dagligen  | rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup><br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup><br><sup>  </sup> baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir<br><br>rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup><br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup><br>rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> med darunavir/kobicitat 800/150 mg | När administrering av rosuvastatin med boostrad darunavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.                    |
| <b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>   |   |   |
| Lomitapid   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt.<br>(CYP3A-hämning)  | Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)   |
| <b>H2-RECEPTORANTAGONISTER</b>  |   |   |
| Ranitidin<br>150 mg två gånger dagligen   | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Boostrad darunavir kan administreras samtidigt med H2-receptorantagonister utan dosjusteringar.   |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>   |   |   |
| Ciklosporin<br>Sirolimus<br>Takrolimus<br><br>Everolimus                        | Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med boostrad darunavir.<br>(CYP3A-hämning)  | Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.<br><br>Samtidig användning av everolimus och boostrad darunavir rekommenderas inte  |
| <b>BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION</b>  |   |   |
| Salmeterol  | Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.  | Samtidig användning av salmeterol och boostrad darunavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi. |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |   |
|---|---|---|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>   |
| <b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>                       |   |   |
| Metadon<br>individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen             | R(-) metadon AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %<br><br>Darunavir/kobicistat kan däremot öka plasmakoncentrationerna av metadon (se produktresumén för kobicistat).  | Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med boostrad darunavir 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<br>8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen                          | buprenorfin AUC ↓ 11 %<br>buprenorfin C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 %<br>norbuprenorfin AUC ↑ 46 %<br>norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 %<br>norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 %<br>naloxon AUC ↔<br>naloxon C <sub>min</sub> ND<br>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 boostrad darunavir, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.                       |
| Fentanyl<br>Oxykodon<br>Tramadol  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika.<br>(CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)   | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir med dessa analgetika.   |
| <b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>  |   |   |
| Drospirenon<br>Etinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg en gång dagligen)               | drospirenon AUC ↑ 58 % <sup>€</sup><br>drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup><br>drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>€</sup><br>etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>€</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>€</sup><br><sup>€</sup> med darunavir/kobicistat | Om darunavir administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av den potentiella risken för hyperkalemi.   |
| Etinylestradiol<br>Noretisteron<br>35 µg/1 mg en gång dagligen                  | etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretisteron AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretisteron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> med darunavir/ritonavir | Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med boostrad darunavir. Patienter som använder östrogener som hormonsättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.  |
| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>   |   |   |
| Naloxegol   | Ej studerat.  | Samtidig administrering av boostrad darunavir och naloxegol är kontraindicerad.   |
| <b>FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5) –HÄMMARE</b>                                  |   |   |
| För behandling av   | I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en  | Kombinationen avanafil och  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>                     |   |  |
|---|---|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>  | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
| erektil dysfunktion<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil                            | jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med boostrad darunavir.   | boostrad darunavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med boostrad darunavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av boostrad darunavir med sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerat, rekommenderas sildenafil i en enkel dos som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, vardenafil i en enkel dos som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller tadalafil i en enkel dos som inte överstiger 10 mg under 72 timmar.  |
| För behandling av pulmonell arteriell hypertension<br>Sildenafil<br>Tadalafil                       | Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)   | En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell hypertension för samtidig administrering av boostrad darunavir 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 boostrad darunavir med sildenafil när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension med boostrad darunavir rekommenderas inte. |
| <b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>   |   |  |
| Omeprazol<br>20 mg en gång dagligen   | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Boostrad darunavir kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.   |
| <b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>   |   |  |
| Buspiron<br>Klorazepat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (parenteral)<br>Zoldipem | Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med boostrad darunavir kan leda till en stor ökning av koncentrationen av dessa läkemedel.<br><br>Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med boostrad darunavir kan det leda till en stor ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra | Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir och dessa sedativa/hypnotika och en lägre dos sedativa/hypnotika bör övervägas.<br><br>Om parenteralt midazolam administreras med boostrad darunavir bör detta ske på en intensivvårdsavdelning eller i liknande miljö. Detta säkerställer  |

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |  |
|---|---|--|
| <b>Läkemedels exempel per terapiområde</b>                                      | <b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>                                   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>  |
| Midazolam (oral)<br>Triazolam   | proteashämmare tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av plasmanivåerna av midazolam. | noggrann klinisk kontroll och lämplig medicinsk behandling vid andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras.<br><br>Boostrad darunavir med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). |
| <b>BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION</b>                                       |   |  |
| Dapoxetin   | Ej studerat.  | Samtidig administrering av boostrad darunavir med dapoxetin är kontraindicerad.  |
| <b>UROLOGISKA LÄKEMEDEL</b>   |   |  |
| Fesoterodin<br>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 (t.ex. (fos)amprenavir och tipranavir) har inte fastställts hos hiv-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.

‡ Studie genomfördes med tenofovirdisoproxilfumarat 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 man ska ta hänsyn 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 indikerar inga direkta skadliga effekter avseende dräktighet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Darunavir Accord samadministrerad lågdos ritonavir ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 5.2) vilket kan vara förenat med en ökad risk för behandlingssvikt och en ökad risk för HIV-överföring till barnet. Därför ska behandling med darunavir/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med darunavir/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).



### Amning

Det är inte känt om darunavir utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet hos avkomman vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag). Med hänsyn till risken för biverkningar hos det ammade barnet, ska kvinnor uppmanas att under inga omständigheter amma vid behandling med Darunavir Accord.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar.

### 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 Accord i kombination med kobicistat eller 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 kobicistat eller 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 rapporterades i kliniska studier och i spontan rapporter var diarré, illamående, utslag, huvudvärk och kräkningar. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var akut njursvikt, hjärtinfarkt, immunreakteringssyndrom, 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 sågs 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.

Under fas III-studien GS-US-216-130 med darunavir/kobicistat (N=313 behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter) upplevde 66,5 % av patienter minst en biverkning. Den genomsnittliga behandlingstiden var 58,4 veckor. De vanligaste rapporterade biverkningarna var diarré (28 %), illamående (23 %) och utslag (16 %). Allvarliga biverkningar är diabetes mellitus, (läkemedels)överkänslighet, immunreakteringssyndrom, utslag och kräkningar.

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

### Tabell med lista 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 ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

| <b>MeDRA organsystem<br/>Frekvenskategori</b> | <b>Biverkning</b>   |
|---|---|
| <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                                | immunrekonstitutionssyndrom,<br>(läkemedels)överkänslighet  |
| <i>Endokrina systemet</i>                     |   |
| Mindre vanliga                                | hypotyreoidism, förhöjd nivå av<br>tyreoideastimulerande hormon i blod  |
| <i>Metabolism och nutrition</i>               |   |
| Vanliga                                       | diabetes mellitus, hypertriglyceridemi,<br>hyperkolesterolemi, hyperlipidemi  |
| Mindre vanliga                                | gikt, anorexi, minskad aptit, viktminskning,<br>viktökning, hyperglykemi, insulinresistens,<br>sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein),<br>ökad aptit, polydipsi, förhöjd<br>laktatdehydrogenasnivå i blod |
| <i>Psykiska störningar</i>                    |   |
| Vanliga                                       | sömlöshet   |
| Mindre vanliga                                | depression, desorientering, ångest,<br>sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar,<br>minskad libido  |
| Sällsynta                                     | förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet   |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>     |   |
| Vanliga                                       | huvudvärk, perifer neuropati, yrsel   |
| Mindre vanliga                                | letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi,<br>uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring,<br>somnia  |
| Sällsynta                                     | synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhythm  |
| <i>Ögon</i>                                   |   |
| Mindre vanliga                                | konjunktival hyperemi, torra ögon   |
| Sällsynta                                     | synrubning  |
| <i>Öron och balansorgan</i>                   |   |
| Mindre vanliga                                | vertigo   |
| <i>Hjärtat</i>                                |   |
| Mindre vanliga                                | myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt<br>QT-intervall på EKG, takykardi   |
| Sällsynta                                     | akut myokardinfarkt, sinusbradykardi,<br>palpitationer  |
| <i>Blodkärl</i>                               |   |
| Mindre vanliga                                | hypertoni, blodvallning   |

| <b>MeDRA organsystem<br/>Frekvenskategori</b>  | <b>Biverkning</b>   |
|--|---|
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> |   |
| Mindre vanliga                                 | dyspné, hosta, epistaxis, irritation i svalg  |
| Sällsynta                                      | rinorré   |
| <i>Magtarmkanalen</i>                          |   |
| Mycket vanliga                                 | diarré  |
| Vanliga  | kräkningar, illamående, buksmärta, förhöjd amylasnivå i blod, 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 blod, förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod, 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                                      | DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatit, seborroisk dermatit, hudförändringar, xerodema  |
| Ingen känd frekvens                            | 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 blod  |
| Sällsynta                                      | muskelstelhet, artrit, ledstelhet   |

| <b>MeDRA organsystem<br/>Frekvenskategori</b>                      | <b>Biverkning</b>  |
|--|--|
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |  |
| Mindre vanliga   | akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blod, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri |
| Sällsynta  | minskat renalt kreatininclearance  |
| Sällsynta  | kristallnefropati <sup>§</sup>   |
| <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, olustkänsla, värmekänsla, irritabilitet, smärta   |
| Sällsynta  | frossbrytningar, onormal känsla, xeros   |

<sup>§</sup> biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

*Biverkningar observerade med darunavir/kobicistat hos vuxna patienter*

| <b>MeDRA organsystem<br/>Frekvenskategori</b> | <b>Biverkning</b>   |
|---|---|
| <i>Immunsystemet</i>                          |   |
| Vanliga                                       | (läkemedels)överkänslighet  |
| Mindre vanliga                                | immunrekonstitutionssyndrom   |
| <i>Metabolism och nutrition</i>               |   |
| Vanliga                                       | anorexi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hyperlipidemi  |
| <i>Psykiska störningar</i>                    |   |
| Vanliga                                       | onormala drömmar  |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>     |   |
| Mycket vanliga                                | Huvudvärk   |
| <i>Magtarmkanalen</i>                         |   |
| Mycket vanliga                                | diarré, illamående  |
| Vanliga                                       | kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens, förhöjda pankreasenzymer  |
| Mindre vanliga                                | akut pankreatit   |
| <i>Lever och gallvägar</i>                    |   |
| Vanliga                                       | förhöjd nivå av leverenzym  |
| Mindre vanliga                                | hepatit*, cytolytisk hepatit*   |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                |   |
| Mycket vanliga                                | utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit) |

| <b>MeDRA organsystem<br/>Frekvenskategori</b>                      | <b>Biverkning</b>   |
|--|---|
| Vanliga  | angioödem, klåda, urtikaria   |
| Sällsynta  | läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom*, Stevens-Johnsons syndrom* |
| Ingen känd frekvens  | toxisk epidermal nekrolys*, akut generaliserad exantematös pustulos*                  |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>                       |   |
| Vanliga  | myalgi  |
| Mindre vanliga   | osteonekros*  |
| <i>Njurar och urinvägar</i>  |   |
| Sällsynta  | kristallnefropati *§  |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>                          |   |
| Mindre vanliga   | gynekomasti*  |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |   |
| Vanliga  | trötthet  |
| Mindre vanliga   | asteni  |
| <i>Undersökningar</i>  |   |
| Vanliga  | förhöjt blodkreatinin   |

\* dessa biverkningar har inte rapporterats i kliniska prövningar med darunavir/kobicistat men har noterats med behandling med darunavir/ritonavir och kan även förväntas med darunavir/kobicistat

§ biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Utslag*

I kliniska prövningar var utslag oftast av lindrig till måttlig grad, uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling. Vid kraftiga hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4. I en enarmad studie som undersökte darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel avbröt 2,2 % av patienterna behandlingen på grund av utslag

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 ej 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 tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (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).

#### Pediatrisk population

Säkerhetsutvärderingen för darunavir med ritonavir 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 darunavir tabletter 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 darunavir tabletter 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.

Säkerhetsutvärderingen för Darunavir Accord med kobicistat hos pediatrika patienter utfördes hos ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som vägde minst 40 kg under den kliniska prövningen GS-US-216-0128 (behandlingserfarna, virologiskt suppresserade, N = 7). Säkerhetsanalys av denna studie hos ungdomar visade inga nya säkerhetsproblem jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir och kobicistat hos vuxna försökspersoner.

#### 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 behandling var vanligare bland co-infekterade patienter (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

## 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 grundläggande observation av patientens kliniska status. Eftersom darunavir i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt 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  $4,5 \times 10^{-12} M$ ). 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 laboriestammar och kliniska isolat av hiv-1 och laboriestammar 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  $\mu M$  till > 100  $\mu M$ .

#### Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistenta 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 cut-off 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 resistenta (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 är observerade 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<br>Vecka 192   | ODIN<br>Vecka 48   |   | TITAN<br>Vecka 48   |
|---|--|--|---|---|
|   | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg en<br>gång dagligen<br>N=343 | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg en<br>gång dagligen<br>N=294 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg två<br>gångar dagligen<br>N=296 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg två<br>gångar dagligen<br>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  |
| Saquinavir  | 0/39   | 0/56   | 0/40  | 0/22  |
| Tipranavir  | 0/39   | 0/58   | 0/41  | 1/25  |
| <sup>a</sup> TLOVR non-VF censurerad algorithm baserad på hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för TITAN (hiv-1 RNA < 400 kopior/ml)                          |  |  |   |   |
| <sup>b</sup> IAS-USA-listan   |  |  |   |   |

Låga frekvenser för utveckling av resistent hiv-1-virus observerades hos ART-naiva patienter som behandlades för första gången med darunavir/kobicistat en gång dagligen i kombination med andra ART, och hos ART-erfarna patienter utan darunavir-RAMs som fick darunavir/kobicistat i kombination med andra ART. I tabellen nedan visas utvecklingen av hiv-1-proteasmutationer och resistens mot proteashämmare (PI) vid virologisk svikt vid endpoint i studien GS-US-216-130.

|   | GS-US-216-130<br>Vecka 48  |   |
|---|--|---|
|   | Behandlingsnaiva<br>darunavir/kobicistat 800/150 mg<br>en gång dagligen<br>N=295 | Behandlingserfarna<br>darunavir/kobicistat 800/150 mg<br>once daily<br>N=18 |
| Antal försökspersoner med virologisk svikta och genotypdata som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N |  |   |
| Primära (major) PI-mutationer   | 0/8  | 1/7   |



| PI-RAMs  | 2/8 | 1/7 |
|--|-----|-----|
| Antal försökspersoner med virologisk svikt <sup>a</sup> och fenotypdata som visar resistens mot PIs vid endpoint <sup>c</sup> , n/N <sup>c</sup> , n/N |     |     |
| Hiv-PI   |     |     |
| darunavir  | 0/8 | 0/7 |
| amprenavir   | 0/8 | 0/7 |
| atazanavir   | 0/8 | 0/7 |
| indinavir  | 0/8 | 0/7 |
| lopinavir  | 0/8 | 0/7 |
| saquinavir   | 0/8 | 0/7 |
| tipranavir   | 0/8 | 0/7 |

<sup>a</sup> Virologisk svikt definierades som: aldrig hämmad: bekräftad minskning av hiv-1 RNA med  $< 1 \log_{10}$  jämfört med baseline och  $\geq 50$  kopior/ml vecka 8; rebound: hiv-1 RNA  $< 50$  kopior/ml följt av bekräftad hiv-1 RNA till  $\geq 400$  kopior/ml eller bekräftad ökning av  $> 1 \log_{10}$  hiv-1 RNA från nadir; avbrott med hiv-1 RNA  $\geq 400$  kopior/ml vid senaste besöket

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

<sup>c</sup> I GS-US-216-130 var fenotyp vid baseline inte tillgänglig

### Korsresistens

Darunavir FC var mindre än 10 för 90 % av 3 309 kliniska isolat resistent mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir 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.

I de fall med virologisk svikt som sågs i GS-US-216-130-studien observerades ingen korsresistens med andra hiv-proteashämmare.

### Kliniska resultat

Den farmakokinetiska förstärkningseffekten av kobicistat på darunavir har utvärderats i en fas I-studie på friska försökspersoner som fick 800 mg darunavir med antingen kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg en gång dagligen. Farmakokinetiska parametrar vid steady state för darunavir var jämförbara vid boostering med kobicistat jämfört med ritonavir. För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

### Vuxna patienter

#### Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen administrerat tillsammans med 150 mg kobicistat en gång dagligen hos ART-naiva och ART-erfarna patienter

GS-US-216-130 är en enarmad, öppen, fas III-studie som utvärderade farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt av darunavir med kobicistat hos 313 hiv-1-infekterade vuxna patienter (295 behandlingsnaiva och 18 behandlingserfarna). Dessa patienter fick darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen med en prövarvald bakgrundsbehandling som bestod av 2 aktiva NRTI.

Hiv-1-infekterade patienter som var lämpliga för den här studien hade en genotyp vid screening som inte visade några darunavir-RAMs och hiv-1 RNA i plasma  $\geq 1 000$  kopior/ml. I tabellen nedan visas effektdata från 48-veckorsanalysen i GS-US-216-130-studien:

|                          | GS-US-216-130   |   |  |
|--------------------------|---|---|--|
| <i>Resultat vecka 48</i> | Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen+ OBR<br>N=295 | Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR<br>N=18 | Alla patienter darunavir/kobicistat 800/150mg en gång dagligen. + OBR<br>N=313 |

|   |             |           |             |
|---|-------------|-----------|-------------|
| Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>                             | 245 (83,1%) | 8 (44,4%) | 253 (80,8%) |
| Medel förändring av hiv-1 RNA log från baseline (log10 kopior/ml) | -3.01       | -2.39     | -2.97       |
| Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline <sup>b</sup>     | +174        | +102      | +170        |

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

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

Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir en gång dagligen hos ART-naiva patienter

Bevis för klinisk effekt av darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen baseras på analyser av 192-veckorsdata från den randomiserade, kontrollerade, öppna fas III-studien ARTEMIS på antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade patienter, vilken jämförde darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (givet två gånger dagligen eller en gång dagligen). Båda behandlingsarmarna använde en fast bakgrundsbehandling bestående av tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen och emtricitabin 200 mg en gång dagligen.

Nedanstående tabell visar effektdata från 48-och 96-veckorsanalyserna av ARTEMIS-studien:

| ARTEMIS  |   |  |   |   |  |   |
|--|---|--|---|---|--|---|
| Resultat   | Vecka 48 <sup>a</sup>   |  |   | Vecka 96 <sup>b</sup>   |  |   |
|  | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>en gång<br>dagligen<br>N=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 mg<br>dagligen<br>N=346 | Behandlings<br>differens<br>(95 % CI på<br>differensen) | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>en gång<br>dagligen<br>N=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 mg<br>dagligen<br>N=346 | Behandlings<br>differens<br>(95 % CI på<br>differensen) |
| Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>c</sup><br>Alla patienter                              | 83,7 %<br>(287)   | 78,3 %<br>(271)  | 5,3 %<br>(-0,5; 11,2) <sup>d</sup>                      | 79,0 %<br>(271)   | 70,8 %<br>(245)  | 8,2 %<br>(1,7; 14,7) <sup>d</sup>                       |
| Med baseline-hiv-RNA < 100 000   | 85,8 %<br>(194/226)   | 84,5 %<br>(191/226)  | 1,3 %<br>(-5,2; 7,9) <sup>d</sup>                       | 80,5 %<br>(182/226)   | 75,2 %<br>(170/226)  | 5,3 %<br>(-2,3; 13,0) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline-hiv-RNA ≥ 100 000   | 79,5 %<br>(93/117)  | 66,7 %<br>(80/120)   | 12,8 %<br>(1,6; 24,1) <sup>d</sup>                      | 76,1 %<br>(89/117)  | 62,5 %<br>(75/120)   | 13,6 %<br>(1,9; 25,3) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline-CD4+-cellantal < 200  | 79,4 %<br>(112/141)   | 70,3 %<br>(104/148)  | 9,2 %<br>(-0,8; 19,2) <sup>d</sup>                      | 78,7 %<br>(111/141)   | 64,9 %<br>(96/148)   | 13,9 %<br>(3,5; 24,2) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline-CD4+-cellantal ≥ 200  | 86,6 %<br>(175/202)   | 84,3 %<br>(167/198)  | 2,3 %<br>(-4,6; 9,2) <sup>d</sup>                       | 79,2 %<br>(160/202)   | 75,3 %<br>(149/198)  | 4,0 %<br>(-4,3; 12,2) <sup>d</sup>                      |
| Medianförändring av CD4+-cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | 137   | 141  |   | 171   | 188  |   |

Data baserat på analyser vid vecka 48

<sup>b</sup> Data baserat på analyser vid vecka 96

<sup>c</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

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

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

Non-inferiority i virologiskt svar på behandlingen med darunavir/ritonavir, definierat som procentandel patienter med hiv-1 RNA i plasma < 50 kopior/ml, visades (med den fördefinierade marginalen på 12 % för non-inferiority) för både ITT (Intent-To-Treat)- och OP (On Protocol)-populationerna i 48-veckorsanalysen. Dessa resultat bekräftades i analyserna av data efter 96 veckors behandling i ARTEMIS-studien. Dessa resultat upprätthölls upp till 192 veckors behandling i ARTEMIS-studien.

Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir en gång dagligen hos ART-erfarna patienter

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 genotypresistens inte visat på förekomst av DRV-RAMs (dvs V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade hiv-1 RNA > 1 000 kopior/ml. Effekthanlys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med  $\geq 2$  NRTI.

| ODIN   |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Resultat   | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg en gång<br>dagligen + OBR<br>N=294 | Darunavir/ritonavir<br>600/100 mg två gånger<br>dagligen+ OBR<br>N=296 | Behandlingsskillnad<br>(95% CI för differensen) |
| Hiv-1 RNA<br>< 50 kopior/ml <sup>a</sup>   | 72,1% (212)  | 70,9% (210)  | 1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>                   |
| Med baseline<br>hiv-1 RNA (kopior/ml)  |  |  |   |
| < 100 000  | 77,6% (198/255)  | 73,2% (194/265)  | 4,4% (-3,0; 11,9)                               |
| $\geq 100 000$   | 35,9% (14/39)  | 51,6% (16/31)  | -15,7% (-39,2; 7,7)                             |
| Med baseline CD4+<br>cellantal (x 10 <sup>6</sup> /l)                                      |  |  |   |
| $\geq 100$   | 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)                            |
| Medel förändring av CD4+<br>cellantal från baseline<br>(x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | 108  | 112  | -5 <sup>d</sup> (-25; 16)                       |

<sup>a</sup> Beräkning enligt algoritmen TLOVR  
<sup>b</sup> Baserat på normal approximering 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 för 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 bör 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 + 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.

Pediatrika patienter

*ART-naiva pediatrika patienter från 12 till < 18 år och som väger minst 40 kg*

DIONE är en öppen, fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt för darunavir i kombination med lågdos ritonavir hos 12 ART-naiva hiv-1-infekterade pediatrika patienter mellan 12 och under 18 år och som väger minst 40 kg. Dessa patienter fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Virologiskt svar definierades som en minskning av hiv-1 RNA virusnivå i plasma med minst 1,0 log<sub>10</sub> jämfört med baseline.

| DIONE   |                             |
|---|-----------------------------|
| <i>Resultat vecka 48</i>  | Darunavir/ritonavir<br>N=12 |
| Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>                                 | 83,3 % (10)                 |
| Procentförändring av CD4+ från baseline <sup>b</sup>                  | 14                          |
| Medelförändring av antal CD4+-celler från baseline <sup>b</sup>       | 221                         |
| ≥ 1,0 log <sub>10</sub> minskning av virusnivå i plasma från baseline | 100 %                       |

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

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

I den öppna fas II/III-prövningen GS-US-216-0128 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg (administrerade som separata tabletter) och minst 2 NRTI-preparat hos 7 hiv-1-infekterade, behandlingserfarna, virologiskt suppresserade ungdomar som vägde minst 40 kg. Patienterna stod på en stabil antiretroviral behandling (under minst 3 månader) som bestod av darunavir administrerat med ritonavir kombinerat med 2 NRTI-preparat. De bytte från ritonavir till kobicistat 150 mg en gång dagligen och fortsatte med darunavir (N = 7) och 2 NRTI-preparat.

| Virologiskt svar hos ART-erfarna, virologiskt suppresserade patienter vid vecka 48<br>GS-US-216-0128 |   |
|--|---|
| Svar vid vecka 48  | Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTI-preparat<br>(N = 7) |
| Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml per FDA:s snapshot-metod  | 85,7 % (6)  |
| CD4+ procent medianförändring från baseline <sup>a</sup>   | -6,1 %  |
| CD4+ cellantal medianförändring från baseline <sup>a</sup>   | -342 celler/mm <sup>3</sup>                             |

<sup>a</sup> Ingen imputation (observerade data).

För ytterligare resultat av kliniska prövningar hos ART-erfarna vuxna och pediatrika patienter, hänvisas till produktresumén för darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

### 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 kobicistat eller 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. Kobicistat och ritonavir hämmar CYP3A och ökar därmed avsevärt plasmakoncentrationerna av darunavir.

För information om farmakokinetiska egenskaper för kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

#### Absorption

Darunavir absorberades snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration av darunavir i närvaro av låg dos 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 kobicistat eller låg dos ritonavir lägre jämfört med vid intag av mat. Darunavir tabletter ska således tas med kobicistat eller 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  $^{14}\text{C}$ -darunavirprovning 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 modersubstansen. 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 faeces respektive urin. Oförändrat darunavir stod för cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i faeces 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 låg dos ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme.

#### Speciella populationer

##### *Pediatrisk 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 doser 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-RAMs)\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ 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 doser 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+ 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 800 mg administrerat samtidigt med kobicistat 150 mg hos pediatrika patienter har studerats på 7 ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som vägde minst 40 kg i studie GS-US-216-0128. Geometrisk genomsnittlig exponering hos ungdomar (AUC<sub>tau</sub>) var likartad för darunavir och ökade med 19 % för kobicistat jämfört med exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir 800 mg administrerat samtidigt med kobicistat 150 mg i studie GS-US-16-130. Den skillnad som observerades för kobicistat ansågs inte vara kliniskt relevant.

|   | <b>Vuxna i studie<br/>GS-US-216-0130,<br/>vecka 24<br/>(referens)<sup>a</sup><br/>medelvärde (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>Ungdomar i studie<br/>GS-US-216-0128,<br/>dag 10<br/>(test)<sup>b</sup><br/>Medelvärde (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>GLSM-kvot<br/>(90 % KI)<br/>(test/referens)</b> |
|---|---|--|--|
| N   | 60 <sup>c</sup>   | 7  |  |
| <b>DRV<br/>PK-parameter</b>               |   |  |  |
| AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup> | 81 646 (32,2)<br>77 534   | 80 877 (29,5)<br>77 217  | 1,00 (0,79-1,26)                                   |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                  | 7 663 (25,1)<br>7 422   | 7 506 (21,7)<br>7 319  | 0,99 (0,83-1,17)                                   |

|   |                                   |                                   |                  |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| $C_{\text{tau}}$ (ng/ml) <sup>d</sup>     | 1 311 (74,0)<br>947               | 1 087 (91,6)<br>676               | 0,71 (0,34-1,48) |
| <b>KOBI<br/>PK-parameter</b>              |                                   |                                   |                  |
| $AUC_{\text{tau}}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup> | 7 596 (48,1)<br>7 022             | 8 741 (34,9)<br>8 330             | 1,19 (0,95-1,48) |
| $C_{\text{max}}$ (ng/ml)                  | 991 (33,4)<br>945                 | 1 116 (20,0)<br>1 095             | 1,16 (1,00-1,35) |
| $C_{\text{tau}}$ (ng/m) <sup>d</sup>      | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup> | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup> | 1,28 (0,51-3,22) |

<sup>a</sup> Vecka 24 intensiva PK-data från försökspersoner som fick DRV 800 mg + KOBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dag 10 intensiva PK-data från försökspersoner som fick DRV 800 mg + KOBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 för  $AUC_{\text{tau}}$  och  $C_{\text{tau}}$ .

<sup>d</sup> Koncentration före dos (0 timmar) användes som surrogat för koncentration vid 24 timmar i syfte att uppskatta  $AUC_{\text{tau}}$  och  $C_{\text{tau}}$  i studie GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 och N=5 för GLSM för  $C_{\text{tau}}$  i studie GS-US-216-0130 respektive studie GS-US-216-0128.

### *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  $\geq$  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 anitretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var 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> |
| $C_{max}$ , 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                        |
| $C_{min}$ , ng/ml   | 1 922 ± 825   | 2 661 ± 1 269                                | 2 851 ± 2 216                          |

<sup>a</sup> n=11 för AUC<sub>12</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 (medelvärde ± SD)</b>   | <b>Graviditetens andra trimester (n=17)</b> | <b>Graviditetens tredje trimester (n=15)</b> | <b>Postpartum (6-12 veckor) (n=16)</b> |
| $C_{max}$ , 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                        |
| $C_{min}$ , 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 intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> och  $C_{min}$  28 %, 26 % respektive 26 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> och  $C_{min}$  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 intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> och  $C_{min}$  33 %, 31 % respektive 30 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> och  $C_{min}$  29 %, 32 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen under graviditet leder till låg exponering för darunavir. Hos kvinnor som fick darunavir/kobicistat under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> och  $C_{min}$  49 %, 56 % respektive 92 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var totala darunavirvärden för  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> och  $C_{min}$  37 %, 50 % respektive 89 % lägre jämfört med postpartum. Den obundna fraktionen minskade också kraftigt, inklusive cirka 90 % minskning av  $C_{min}$ -nivåerna. Huvudorsaken till dessa låga exponeringar är en tydlig minskning av kobicistatexponeringen som en konsekvens av graviditetsassocierad enzyminduktion (se nedan).

| <b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 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 (medelvärde ± SD)</b>  | <b>Graviditetens andra trimester (n=7)</b> | <b>Graviditetens tredje trimester (n=6)</b> | <b>Postpartum (6-12 veckor) (n=6)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml   | 4 340 ± 1 616                              | 4 910 ± 970                                 | 7 918 ± 2 199                         |
| AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml  | 47 293 ± 19 058                            | 47 991 ± 9 879                              | 99 613 ± 34 862                       |
| $C_{min}$ , ng/ml   | 168 ± 149                                  | 184 ± 99                                    | 1 538 ± 1 344                         |



Exponeringen för kobicistat var lägre under graviditet vilket kan leda till suboptimal boostering med darunavir. Under graviditetens andra trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  50 %, 63 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  27 %, 49 % respektive 83 % 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 tyreoida. 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 tyreoida (follikulär hypertrofi). Hos råtta gav kombinationen darunavir och ritonavir upphov till en mindre ökning av effekten på röda blodkroppsp parametrar, lever och tyreoida och ökad förekomst av fibrosär 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 kroppsviktsökning 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 öknings av förekomsten av hepatocellulära adenom och karcinom observerades hos han- och hondjur av båda arterna. Follikelcell adenom i tyreoida 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 tyreoidatumörer 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 tyreoidhormon, vilket gör råttor men inte människor predisponerade för tyreoidtumörer. 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**

#### Intern fas

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K30

Krosopovidon

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

#### Extern fas

Magnesiumstearat

#### Tablettdragering:

#### *Darunavir Accord 400 mg filmdragerade tabletter*

Hölje (orange-2) bestående av:

Polyvinylalkohol

Makrogoler

Titandioxid (E171)

Talk

Para-orange aluminiumlack (E110)

#### *Darunavir Accord 800 mg filmdragerade tabletter*

Hölje (rött) bestående av:

Polyvinylalkohol

Makrogoler

Röd järnoxid (E172)

Talk

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En kartong med en vit, ogenomskinlig HDPE-burk med barnskyddande skruvlock av polypropen (PP) och induktionsförlutning samt ett instruktionsblad.

Förpackningsstorlekar:

Darunavir Accord 400 mg filmdragerade tabletter  
En burk med 60 tabletter.

Darunavir Accord 800 mg filmdragerade tabletter  
En burk med 30 tabletter.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda anvisningar.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

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

400 mg: 36226  
800 mg: 36228

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

Datum för första godkännandet: 27.06.2019  
Datum för den senaste förnyelsen: 22.11.2022

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

12.07.2024