

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 2,592 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Oranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä "600" toisella puolella ja toiselta puolelta sileä. Mitat noin 20,1 mm x 10,1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Darunavir Sandoz -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen (ks. kohta 4.2):

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat

Suositusannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkkeen kanssa otetaan 100 mg:n ritonaviiriannos kahdesti vuorokaudessa, ja yhdistelmä otetaan ruoan kanssa.

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

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

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

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

darunaviiritablettien ja ritonaviirin^a annossuositukset (3–17-vuotiaille) pediatrisille potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa	
Paino (kg)	Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa
≥ 40 kg	800 mg darunaviiria/100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa

^a ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

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

Yleensä suositellaan Darunavir Sandozia kahdesti päivässä ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saanut potilas voi ottaa Darunavir Sandozia yhdistelmänä ritonaviirin kanssa kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä, jos hänellä ei ole esiintynyt darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMeja)* ja jos plasman HIV-1 RNA -määrä on < 100 000 kopiota/ml ja CD4+ solumäärä on ≥ 100 solua x 10⁶/l.

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

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

Darunaviiritablettien ja ritonaviirin^a annossuositukset aiemmin hoitoa saaneille (3–17-vuotiaille) pediatrisille potilaille		
Paino (kg)	Annos (kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)	Annos (kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	375 mg darunaviiria ja 50 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	450 mg darunaviiria ja 60 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa
≥ 40 kg	800 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa	600 mg darunaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa

^a ritonaviiri-oraaliliuoksen kanssa: 80 mg/ml

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneille pediatrisille potilaille suositellaan tekemään HIV-genotyypitestausta. Jos HIV-genotyypitestauksen tekeminen ei ole mahdollista, Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmä suositellaan ottamaan kerran vuorokaudessa, jos pediatrinen potilas ei ole aiemmin saanut HIV-proteasasin estäjiä, ja lääkitys suositellaan ottamaan kahdesti vuorokaudessa, jos pediatrinen potilas on aiemmin saanut HIV-proteasasin estäjiä.

Ohjeet, jos annos unohtuu

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 15 kg:n painoisille pediatriisille potilaille, koska potilasmäärän vähäisyyden vuoksi annosta ei ole pystytty määrittämään tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.1).

Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää alle 3-vuotiaille lapsille turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Darunavir Sandozin ja ritonaviirin painonmukaiset annostukset on esitetty edellä olevissa taulukoissa.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Darunaviiri sitoutuu ensisijaisesti happamaan α_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 α_1 -glykoproteiiniin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

Antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneet potilaat – annostus kerran vuorokaudessa

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

Pediatriset potilaat

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

Raskaus

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

Läkkäät potilaat

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

Vaikeat ihoreaktiot

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kliinisen kehitysvaiheen (n = 3063) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja.

Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin (< 0,1 %), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, hoito Darunavir Sandozilla on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

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

Darunaviirissa on sulfonamidiosa. Darunavir Sandozia tulee antaa varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia sulfonamideille.

Maksatoksisuus

Darunaviirin käytön yhteydessä on raportoitu lääkehoitoon liittyvää hepatiittia (esim. akuutti hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti). Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon kliinisen kehitysvaiheen (n = 3063) aikana hepatiittia raportoitiin 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Poikkeavuudet maksan toiminnassa, kuten vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava maksan haittavaikutus, ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen, aktiivisessa vaiheessa oleva hepatiitti B tai C. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, ks. näiden lääkkeiden asianmukaiset tuotetiedot.

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

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

Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

Maksan vajaatoiminta

Darunaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on jokin vaikea maksasairaus. Tästä syystä Darunavir Sandozin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sitoutumattoman darunaviirin pitoisuuden kohoamisen vuoksi Darunavir Sandozia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hemofiliapotilaat

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Osteonekroosi

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

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

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

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

Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan tehostetun darunaviirin kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C_{min}). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä darunaviirin kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n darunaviiri-annoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää (ks. kohta 4.5).

Darunavir Sandoz 600 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Lääkevalmisteet, joihin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa

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

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

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

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

Kliininen tutkimus, jossa käytettiin useita sytokromi CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n kautta metaboloituvia lääkkeitä osoitti, että darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö lisäsi CYP2C9:n ja CYP2C19:n toimintaa ja esti CYP2D6:n toimintaa, mikä saattaa johtua pieniannoksisesta ritonaviirista. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän 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 yhdistelmän 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 pienenemiseen, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

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

Darunaviiri-/ritonaviiri-altistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

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

Yhteisvaikutustaulukko

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

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

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.

YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA		
Lääkevalmisteet (terapeuttisen ryhmän)	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Suositukset samanaikaiseen käyttöön liittyen
HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22% dolutegraviiri C _{24h} 38% dolutegraviiri C _{max} ↓ 11% dolutegraviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		

Didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiiini AUC ↓ 9% didanosiiini C _{min} ND didanosiiini C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin ja didanosiiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiiini annetaan tyhjään mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% # darunaviiri AUC ↑ 21% # darunaviiri C _{min} ↑ 24% # darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.
Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450- välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI- lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)		
Efavirentsi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirentsi AUC ↑ 21% efavirentsi C _{min} ↑ 17% efavirentsi C _{max} ↑ 15% # darunaviiri AUC ↓ 13% # darunaviiri C _{min} ↓ 31% # darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirentsi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirentsiä sisältävän yhdistelmän keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan Darunavir Sandozin ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C _{min}). Jos efavirentsin käyttö yhdistelmänä Darunavir Sandoz ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n Darunavir Sandoz -annosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).

Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% # darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä rilpiviriinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta[†]		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C _{min} ↑ 52% atatsanaviiri C _{max} ↓ 11% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C _{min} ↔ # darunaviiri C _{max} ↔ Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% indinaviiri C _{max} ↔ # darunaviiri AUC ↑ 24% # darunaviiri C _{min} ↑ 44% # darunaviiri C _{max} ↑ 11% Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.	Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy.

<p>Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% sakinaviiri AUC ↓ 6% sakinaviiri C_{min} ↓ 18% sakinaviiri C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakinaviiri: sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (1000/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin sakinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (1000/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg) käyttöön yhdessä sakinaviirin (1000 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin kanssa ei suositella.</p>
<p>Proteasiin estäjät - samanaikainen pieni ritonaviiriannos[†]</p>		
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 533/133,3 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C_{min} ↑ 23% lopinaviiri C_{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38%[‡] darunaviiri C_{min} ↓ 51%[‡] darunaviiri C_{max} ↓ 21%[‡] lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C_{min} ↑ 13% lopinaviiri C_{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C_{min} ↓ 55% darunaviiri C_{max} ↓ 21% [‡] perustuu ei-annosnormalisoiuihin arvoihin</p>	<p>Darunaviiri-altistus (AUC) pienenee 40 %:lla eikä oikeita yhdistelmäannoksia ole selvitetty. Siksi Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>CCR5:N ESTÄJÄT</p>		
<p>Maraviroki 150 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p>maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C_{min} ND maraviroki C_{max} ↑ 129% darunaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa</p>	<p>Maravirokin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>
<p>α1-ADRENOS EPTORIAN TAGONISTIT</p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Darunavir Sandozin voidaan teoriassa olettaa suurentavan alfutsosiinin pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>ANESTESIA-AINEET</p>		
<p>Alfentaniili</p>	<p>Ei tutkittu. Alfentaniilin metabolia on CYP3A-välitteinen, joten Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmä saattaa estää sitä.</p>	<p>Samanaikaisessa käytössä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa olla tarpeen pienentää alfentaniiliannosta, ja pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä on tarpeen seurata.</p>
<p>RYTHMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET</p>		

Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeminen) Meksiletiini Propafenoni Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Ivabradiini Kinidiini Ranolatsiini	Ei tutkittu. Darunavir Sandoz oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoa saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	klaritromysiini AUC ↑ 57% klaritromysiini C _{min} ↑ 174% klaritromysiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin yhdessä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET		
Apiksabaani Edoksabaani Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia ja siten lisätä verenvuotoriskiä. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Näiden antikoagulanttien käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän kanssa ei suositella.
Dabigatraani Tikagrelori	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö tehostetun Darunavir Sandozin kanssa saattaa suurentaa huomattavasti dabigatraani- tai tikagrelorialtistusta.	Tehostetun Darunavir Sandozin ja dabigatraanin tai tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Klopidogreeli	Ei tutkittu. Klopidogreelin samanaikainen käyttö tehostetun Darunavir Sandoz -valmisteen kanssa oletettavasti pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa vähentää klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.	Klopidogreelin ja tehostetun Darunavir Sandoz -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Muiden sellaisten antitromboottisten lääkkeiden, joihin CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli), käyttö on suositeltavaa.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.
Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	karbamatsepiini AUC ↑ 45% karbamatsepiini C _{min} ↑ 54% karbamatsepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos Darunavir Sandozin 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 Darunavir Sandozin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Klonatsepaami	Ei tutkittu. Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.
MASENNUSLÄÄKKEET		

Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	
ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET		
Domperidoni	Ei tutkittu.	Tehostetun darunaviirin ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450-entsyymien induktio)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Darunavir Sandoz saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja P-gp:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoli-annoksen ei pitäisi olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. Darunaviirin AUC _{24h} ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	
KIHTILÄÄKKEET		

Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiinannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin samanaikainen käyttö Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
MALARIALÄÄKKEET		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	artemeetteri AUC ↓ 16% artemeetteri C _{min} ↔ artemeetteri C _{max} ↓ 18% dihydroartemisiniini AUC ↓ 18% dihydroartemisiniini C _{min} ↔ dihydroartemisiniini C _{max} ↓ 18% lumefantriini AUC ↑ 175% lumefantriini C _{min} ↑ 126% lumefantriini C _{max} ↑ 65% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 13% darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozin ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymin induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiinin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.	Rifapentiinin käyttöä yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella. Rifampisiinin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Ketiapiini	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)	Darunavir Sandozin /pieniannoksisen ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)	Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää. Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
BEETASALPAAJAT		
Karvediloli Metoprololi Timololi	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)	Kliinistä seuranta suositellaan, kun Darunavir Sandozia käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.
KALSIUMINESTÄJÄT		
Amlodipiini Diltiatsiemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Ei tutkittu. Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
KORTIKOSTEROIDIT		

Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)	Flutikasoni: Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenvat merkitsevästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta. Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annettavien kortikosteroidien) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja 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. intranasaalisesti tai inhalaationa otettavaa beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.
Deksametasoni (systeemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
ENDOTELIINIRESEPTORIANTAGONISTIT		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteiden pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozia ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava
SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
NS3-4A-proteasiinin estäjät		
Elbasviiri/gratsopreviiri	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Glekapreviiri/pibrentasviiri	Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)	Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä tehostetun Darunavir Sandozin kanssa ei suositella.
ROHDOSVALMISTEET		

Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän plasman darunaviiri- ja ritonaviiripitoisuuksia. (CYP450:n induktio).	Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, mäkikuisman käyttö pitää lopettaa ja mikäli mahdollista virusmäärät pitää tarkistaa. Mäkikuisma-valmisteiden käytön lopettaminen voi suurentaa darunaviirialtistusta (ja ritonaviirialtistusta). Indusoiva vaikutus voi jatkua vähintään 2 viikon ajan mäkikuismahoidon päättymisen jälkeen.
HMG Co-A REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. Lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuuksien plasmassa voidaan odottaa suurenevan huomattavasti, jos niitä käytetään samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (CYP3A:n toiminnan estyminen)	Suurentuneet lovastatiinin ja simvastatiinin pitoisuudet plasmassa saattavat aiheuttaa myopatiaa, myös rbdomyolyyysiä. Näin ollen Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↑ 3-4 kertainen atorvastatiini C _{min} ↑ ≈5.5-10 kertainen atorvastatiini C _{max} ↑ ≈2 kertainen #darunaviiri/ritonaviiri	Jos atorvastatiinia halutaan käyttää yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa atorvastatiinihoito annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Atorvastatiiniannosta voidaan suurentaa vähitellen kliinisen vasteen mukaan.
Pravastatiini 40 mg kerta-annos	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] yhdessä pienessä alaryhmässä potilaiden altistus suureni jopa 5-kertaiseksi.	Jos on tarpeen käyttää pravastatiinia yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa pravastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
Rosuvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% perustuu julkaistuihin tietoihin käytöstä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa	Jos on tarpeen käyttää rosuvastatiinia yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa aloittaa rosuvastatiinihoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja titrata sitä halutun kliinisen vasteen mukaisesti samalla, kun hoidon turvallisuutta seurataan.
MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET		
Lomitapidi	Tehostetun Darunavir Sandozin samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidialtistusta. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		

Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozia ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H ₂ - reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
Siklosporiini Siroliimus Takrolimus Everolimus	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviiriin ja pieniannoksen ritonaviiriin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja pieni- annoksen ritonaviiriin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien haittavaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämen- tykytystä ja sinustakykardiaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16% R(-) metadoni C _{min} ↓ 15% R(-) metadoni C _{max} ↓ 24%	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun Darunavir Sandozin ja ritonaviiriin yhdistelmähoito aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä, koska ritonaviiri induoi metadonin metabolialla. Potilaan kliinistä seurantaa suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksoni 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksoni AUC ↔ naloksoni C _{min} ND naloksoni C _{max} ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Darunavir Sandozin ja ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seurantaa suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.
Fentanylili Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun Darunavir Sandozin voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos Darunavir Sandozia ja pieniannoksista ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
ESTROGEENIPOHJAISIA EHKÄISYVALMISTEITA		

<p>Drospirenoni Etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa)</p> <p>Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>Ei tutkittu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p> <p>etinyyliestradioli AUC ↓ 44% ^β etinyyliestradioli C_{min} ↓ 62% ^β etinyyliestradioli C_{max} ↓ 32% ^β noretisteroni AUC ↓ 14% ^β noretisteroni C_{min} ↓ 30% ^β noretisteroni C_{max} ↔ ^β ^β yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa</p>	<p>Jos Darunavir Sandozia käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi.</p> <p>Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormoni- korvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.</p>
OPIOIDIANTAGONISTI		
<p>Naloksegoli</p>	<p>Ei tutkittu.</p>	<p>Tehostetun darunaviirin ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.</p>
FOSFODIESTERAASI TYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT		
<p>Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilifiili Tadalafilifiili Vardenafiili</p>	<p>Yhteisvaikutustutkimuksessa[#] todettiin, että 25 mg:n sildenafilifikertaannoksella yhdessä Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeminen altistus sildenafiliille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafilifikerta- annoksella.</p>	<p>Avanafiilin käyttö yhdessä Darunavir Sandozin ja pieni- annoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos Darunavir Sandozin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafiliin, vardenafiilin tai tadalafiliin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafilifikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafilifikerta-annos 72 tunnin kuluessa.</p>

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

Dapoksetiini	Ei tutkittu.	Tehostetun darunaviiriin ja dapoksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
UROLOGISET LÄÄKKEET		
Fesoterodiini Solifenasiini	Ei tutkittu.	Käytettävä varoen. Potilasta pitää tarkkailla fesoterodiiniin tai solifenasiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi. Fesoterodiinin tai solifenasiinin annoksen pienettäminen voi olla tarpeen.

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

† Darunavir Sandozin ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen sekä muiden HIV-proteasain estäjien (esim. [fos]amprenaviiri ja tipranaviiri) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta HIV-potilailla ei ole osoitettu. Tämänhetkisten hoitosuosittelujen mukaan kaksoishoitoa proteasain estäjillä ei yleensä suositella.

‡ Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Darunavir Sandozia ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmää voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin sen mahdolliset riskit.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen kliinisen kehitysvaiheen (n = 2613 aiempaa hoitoa saanutta potilasta, jolle aloitettiin hoito darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä annoksella 600 mg/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) aikana 51,3 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus. Potilaiden hoidon keskimääräinen kokonaiskesto oli 95,3 viikkoa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportteina raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, ihottuma, päänsärky ja oksentelu. Yleisimpiä vakavia reaktioita olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta, sydäninfarkti, elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, trombosytopenia, osteonekroosi, ripuli, hepatiitti ja kuume.

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	

yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus
melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtyminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verekkyy (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia
harvinainen	akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinainen	hypertensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
harvinainen	nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonnut veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonnut lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	

yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
yleinen	Ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina
melko harvinainen	angioedeema, laajalle levinnyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäytyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankolihassten jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsaisuus
harvinainen	heikentynyt kreatiniinipuhdistuma
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
melko harvinainen	kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

Ihottuma

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

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää. Tutkija katsoi yhtä usein ihottuman liittyvän lääkehoitoon. Ihottuman altistuskorjattu esiintyvyys (syy-yhteydestä riippumatta) oli 10,9/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 4,2/100 potilasvuotta darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 3,8/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla, ja lääkkeeseen liittyvän ihottuman esiintyvyys oli 2,4/100 potilasvuotta darunaviiria ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 1,1/100 potilasvuotta darunaviiria ilman raltegraviiria saaneilla ja 2,3/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman darunaviiria saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa todetut ihottumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

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

Luuston ja lihasten poikkeavuudet

Kreatiinifosfokinaasiarvon nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisissa tapauksissa myös rabdomyolyysia on raportoitu proteaasin estäjähoidon yhteydessä etenkin, jos samanaikaisesti on käytetty nukleosidisia käänteiskopioijaentsyymienestäjiä (NRTI-lääkkeitä).

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

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunistiinfektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) 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

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

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatriisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

Muut erityisryhmät

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneista aiemmin muuta hoitoa saaneista 1968 potilaasta 236:llä oli myös B- tai C-hepatiitti. Hepatiittipotilailla maksan transaminaasiarvot olivat lähtötilanteessa todennäköisemmin koholla kuin potilailla, joilla ei ollut kroonista virushepatiittia, ja myös transaminaasiarvojen kohoaminen hoidon aikana oli todennäköisempää (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän kokemusta. Terveille vapaaehtoisille on annettu kerta-annoksena jopa 3200 mg pelkkää darunaviirioraaliliuosta ja jopa 1600 mg darunaviiritabletteja yhdessä ritonaviirin kanssa, eivätkä nämä annokset ole aiheuttaneet haitallisia oireita.

Darunaviiriyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. Darunaviiriyliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Darunaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Darunaviiri tehoaa HIV-1-laboratoriokantoihin ja kliinisiin isolaatteihin sekä HIV-2-laboratoriokantoihin akuutisti infektoituneissa T-solulinjoissa, ihmisen ääreisveren mononukleaarisoluuissa ja ihmisen monosyyteissä/makrofageissa (EC₅₀-arvojen mediaani 1,2–8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml). Darunaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* useita HIV-1:n M-alyttypin (A, B, C, D, E, F, G) ja O-alyttypin primaarisia isolaatteja vastaan (EC₅₀-arvot < 0,1–4,3 nM).

Nämä EC₅₀-arvot ovat huomattavasti matalampia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat 50 % solutoksisuuden (87 µM:sta > 100 µM:iin).

Resistenssi

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

Tiedot antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (*TITAN*-tutkimus sekä *POWER* 1, 2 ja 3 -tutkimusten ja *DUET* 1 ja 2 -tutkimusten yhdistetty analyysi) osoittivat, että virologinen vaste darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmään oli heikompi, kun potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään kolme darunaviireesistenssiin 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 EC₅₀-arvon kerrannaismuutokseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliiniseksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaismuutos lähtötilanteessa oli ≤ 10 ne olivat herkkiä, kun kerrannaismuutos lähtötilanteessa oli > 10–40 herkkyys oli heikentynyt ja ne isolaatit, joiden kerrannaismuutos lähtötilanteessa oli > 40, olivat resistenttejä (ks. Kliinisten tutkimusten tulokset).

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

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

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

	ARTEMIS viikko 192	ODIN viikko 48		TITAN viikko 48
	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=343	darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=294	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=296	darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=298
Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound-potilaita	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyyppi ja joille kehittyi mutaatioita ^b 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 parittainen lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyyppi, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaasin stäjä				
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
saquinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

^a 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)

^b IAS-USA-luettelot

Ristiresistenssi

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

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

Kliinisten tutkimusten tulokset

Aikuispotilaat

Tulokset kliinisestä tutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg ja 800 mg darunaviiritablettien tai 100 mg/ml darunaviirioraalisen suspension valmisteyhteenveto.

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

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

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

	TITAN
--	-------

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon.

^c Tutkimuksen keskeyttänyt luetaan epäonnistumiseksi (NC = F, non-completer = failure).

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

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

ODIN			
Tulokset	darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa + OBR n=294	darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa + OBR n=296	Hoitojen ero (luottamusväli 95 %)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (kopiota/ml)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Lähtötilanteen CD4+ solumäärä (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1-alytyyppi			
Tyyppi B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tyyppi AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tyyppi C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muu ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

^b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilukiarvoon

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

^d Keskiarvojen erot

^e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

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

Kerran vuorokaudessa otettavaa Darunavir Sandoz/ritonaviiri 800/100 mg -hoitoa ei saa antaa antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneille potilaille, joilla on yksi tai useampi darunaviiri-resistenssiin liittyvä mutaatio (DRV-RAM) tai HIV-1 RNA -määrä on $\geq 100\ 000$ kopiota/ml tai CD4+-solumäärä on < 100 solua $\times 10^6/l$ (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Niistä potilaista, joiden HIV-1-alatyyppi on muu kuin B, on vähän tietoja.

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

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

^c 95 %-n luottamusväli.

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

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

Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste

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

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

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

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

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

^b EC50-arvon kerrannaisuutos (FC, fold change)

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

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset tutkimustulokset 12–17-vuotiaista pediatriasta potilaista, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. 400 mg:n ja 800 mg:n darunaviiritablettien ja 100 mg/ml:n darunaviiroraalisuspension valmisteyhteenvetot.

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

DELPHI on avoin vaiheen II tutkimus, jossa arvioitiin darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa. Tutkimukseen osallistui 80 aiemmin antiretroviraalista hoitoa saanutta HIV-1-infektioitunutta iältään 6–17-vuotiaasta ja vähintään 20 kg:n painoista lapsipotilasta. Potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohdasta 4.2 annossuosituksen painokiloa kohti). Virologinen vaste määriteltiin plasmasta mitatun HIV-1 RNA -viruskuorman pienenemiseksi vähintään 1,0 log₁₀ lähtötilanteesta.

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi. Laskelmissa potilaille, jotka keskeyttivät tutkimuksen, annettiin muutosarvoksi 0.

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

ja 7 (8,8 %) ei saanut hoitovastetta.

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

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakonetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa käytettäessä niitä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, tutkittiin avoimessa vaiheen II **ARIEL**-tutkimuksessa 21:llä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneella HIV-1-infektioituneella 3 – < 6-vuotiaalla ja 10 – < 20 kg:n painoisella pediatrisella potilaalla.

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan α 1-glykoproteiiniin.

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

Biotransformaatio

In vitro -kokeet ihmisen maksan mikrosomeilla ovat osoittaneet, että darunaviiri metaboloituu pääasiassa hapettumalla. Darunaviiri metaboloituu suuressa määrin maksan CYP-järjestelmän kautta ja lähes pelkästään CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä ^{14}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 metabolittien teho villiä HIV-kantaa vastaan oli poikkeuksetta vähintään 10 kertaa heikompi kuin darunaviirin.

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei darunaviirin farmakokinetiikassa ollut kovinkaan suuria ikään (18–75 vuotta) liittyviä eroja HIV-infektoituneilla potilailla (n=12, ikä ≥ 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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää otettiin annoksina 800/100 mg kerran

päivässä osana antiretroviruslääkehoitoa, darunaviirin ja ritonaviirin kokonaisaltistus (ts. Altistus sitoutumattomalle ja sitoutuneelle osuudelle) oli yleensä pienempi raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen. Sitoutumattoman (eli aktiivisen) darunaviirin farmakokineettiset parametrit olivat kuitenkin pienentyneet vähemmän raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen, koska darunaviirin sitoutumaton osuus lisääntyi raskauden aikana verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

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			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 12) ^a	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 12)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 12)
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	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216
^a AUC _{12h} -arvon n = 11			
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			
Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 17)	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 15)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä väheni emolle toksisilla annoksilla. Muita paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt darunaviiriannokset olivat enintään 1000 mg/kg/vrk ja altistustasot ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät (AUC -0,5-kertainen). Tällä annostasolla teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla, jotka saivat pelkkää darunaviiria, eikä hiirillä, jotka saivat samanaikaisesti myös ritonaviiria. Altistustasot olivat ihmisen kliinisellä suositusannoksella saavutettavaa altistusta pienemmät. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin pre- ja postnataalista kehitystä, sekä yksinään että yhdessä ritonaviirin kanssa käytetty darunaviiri vähensi ohimenevästi poikasten painonnousua ennen vieroitusvaihetta, ja silmien ja korvien avautuminen viivästyi hieman. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä vähensi niiden poikasten määrää, joilla todettiin säpsähdyksireaktio 15. imetyspäivänä, ja heikensi poikasten eloonjäämistä imetysvaiheen aikana. Nämä vaikutukset saattoivat johtua siitä, että poikanen altistui vaikuttavalle aineelle maidon ja/tai emoon kohdistuvan toksisuuden kautta. Darunaviiri yksin tai yhdessä ritonaviirin kanssa käytettynä ei vaikuttanut vieroituksen jälkeisiin toimintoihin. Kun keskenkasvuille rotille annettiin darunaviiria elinpäiviin 23–26 asti, havaittiin kuolleisuuden lisääntymistä, johon joillakin eläimillä liittyi kouristuksia. Plasma-, maksa- ja aivoaltistus oli vastaavilla annoksilla (mg/kg) huomattavasti korkeampi elinpäivinä 5–11 kuin aikuisilla rotilla. Elinpäivän 23 jälkeen altistus oli vastaavanlainen kuin aikuisilla rotilla. Suurempi altistus johtui todennäköisesti ainakin osittain keskenkasvuisten rottien lääkettä metaboloivien entsyymien kehittymättömyydestä. Keskenkasvuilla rotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kuolemia darunaviiriannoksella 1000 mg/kg (kerta-annos) elinpäivänä 26 tai annoksella 500 mg/kg (toistuvaisannos) elinpäivinä 23–50, ja altistus ja toksisuusprofiili olivat verrannolliset aikuisilla rotilla saatuihin tuloksiin.

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

Darunaviirin karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla. Lääkeainetta annettiin 104 viikon ajan nenä-mahaletkulla hiirille vuorokausiannoksella 150, 450 ja 1000 mg/kg ja rotille annoksella 50, 150 ja 500 mg/kg. Molempien lajien uroksilla ja naarailta havaittiin annosriippuvaista hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarisolujen adenomia. Darunaviirin antaminen ei aiheuttanut hiirillä tai rotilla muiden hyvän- tai pahanlaatuisten kasvainten tilastollisesti merkitsevää ilmaantuvuuden lisääntymistä. Jyrsijöillä havaittujen hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen kasvaimien merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Rotille annetut toistuvat darunaviiriannokset aiheuttivat maksassa mikrosomaalisten entsyymien induktiota ja lisääntynyttä kilpirauhashormonin eliminoitumista, mikä rotalla toisin kuin ihmisellä altistaa kilpirauhaskasvaimille. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen darunaviirialtistus (AUC:n perusteella) oli hiirillä 0,4–0,7-kertainen ja rotilla 0,7–1-kertainen verrattuna ihmisellä havaittuun altistukseen, kun darunaviiria käytetään suositelluilla hoitoannoksilla.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Krospovidoni (tyyppi A) (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (3350) (E1521)

Talkki (E553b)

Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset: 18 kuukautta

Tablettipurkit: 30 kuukautta

Tablettipurkin avaamisen jälkeen: Käytettävä 6 kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C.

Tablettipurkit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu HDPE-tablettipurkkeihin, joissa on polypropyleeninen (PP) lapsiturvallinen korkki tai alumiini-PVC/PE/PVDC perforoituihin läpipainolevyihin.

Pakkauskoot:

Tablettipurkit: 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut läpipainolevyt: 10, 30, 60, 90, 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut yksittäispakatut läpipainolevyt: 60x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

600 mg: 33880

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir Sandoz 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 2,592 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Orange, oval, filmdragerad tablett, präglad med "600" på ena sidan och slät på den andra sidan. Mått: ca 20,1 mm x 10,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

Vid beslut att påbörja behandling med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir ska den enskilda patientens tidigare behandlingshistorik och mutationsprofiler relaterade till hiv-läkemedel noggrant beaktas. Genotypiska och fenotypiska tester (om tillgängliga) och behandlingshistorik ska fungera som vägledning för behandling med Darunavir Sandoz (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion. Efter att behandling med Darunavir Sandoz har påbörjats bör patienter rådas att inte ändra doseringen, doseringsformen eller avbryta behandlingen utan att diskutera med sin läkare.

Dosering

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

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

Den rekommenderade doseringen är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med föda.

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

För doseringsrekommendationer till ART-naiva patienter se produktresumén för 400 mg och 800 mg darunavirinnehållande tabletter.

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

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

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

^a ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

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

Vanligtvis rekommenderas darunavir två gånger dagligen med ritonavir tillsammans med föda.

En dosering med darunavir en gång dagligen med ritonavir tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer förknippade med darunavirresistens (DRV-RAMs)* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal ≥ 100 celler x 10⁶/l.

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

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

Den rekommenderade dosen Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir ska inte överskrida den rekommenderade dosen för vuxna (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen).

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

^a ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

För ART-erfarna pediatrika patienter rekommenderas hivgenotypstestning. Om hivgenotypstestning inte är möjlig rekommenderas emellertid dosering av Darunavir Sandoz/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som är behandlingsnaiva för hiv-proteashämmare och dosering två gånger dagligen rekommenderas till patienter som är erfarna av behandling med hiv-proteashämmare.

Råd om glömda doser

Om patienter har glömt att ta en dos, och om det gått mindre än 6 timmar sedan en dos Darunavir Sandoz och/eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen Darunavir Sandoz och ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 6 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 som är 15 timmar i närvaro av ritonavir, och det rekommenderade dosintervallet på cirka 12 timmar.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter intag av läkemedlen ska patienten ta en till dos Darunavir Sandoz och ritonavir med föda så snart som möjligt. Om en patient kräks när det har gått mer än 4 timmar efter intaget av läkemedlen behöver patienten inte ta en till dos Darunavir Sandoz och ritonavir förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

Speciella populationer

Äldre

Information gällande denna population är begränsad och därför ska Darunavir Sandoz 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 Sandoz bör dock användas med försiktighet hos dessa patienter. Farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion finns inte tillgängligt. Gravt nedsatt leverfunktion kan leda till en ökning av darunavirexponeringen och en försämring av dess säkerhetsprofil. Darunavir Sandoz får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatriska patienter

Darunavir Sandoz/ritonavir ska inte användas till barn som väger under 15 kg eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1).

Darunavir Sandoz/ritonavir ska inte användas till barn under 3 år på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4 och 5.3).

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

Graviditet och postpartum

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Kombinationen av rifampicin och Darunavir Sandoz tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.5).

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

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

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

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin

- astemizol, terfenadin
- kolkicin när det används till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)
- ergotderviat (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)
- dabigatran, tikagrelor (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Regelbunden utvärdering av virologiskt svar rekommenderas. Vid tecken på uteblivet virologiskt svar bör resistensbestämning utföras.

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

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

Darunavir binder i huvudsak till surt α_1 -glykoprotein. Denna proteinbindning är koncentrationsberoende och indikerar att mättnad av bindning kan uppkomma. Därför kan möjligheten att darunavir skulle borttränga läkemedel som är högggradigt bundna till surt α_1 -glykoprotein inte uteslutas (se avsnitt 4.5).

ART-erfarna patienter - dosering en gång dagligen

Darunavir Sandoz 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) än ≥ 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).

Pediatrik population

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

Graviditet

Darunavir Sandoz/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).

Äldre

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

Allvarliga hudutslag

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=3 063) för darunavir/ritonavir rapporterades allvarliga 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 Sandoz ska omedelbart avbrytas om tecken eller symtom på allvarliga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, allvarliga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel - eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

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

Darunavir innehåller en sulfonamid. Darunavir Sandoz ska användas med försiktighet till patienter med känd sulfa-allergi.

Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad hepatit (t.ex. akut hepatit, cytolytisk hepatit) har rapporterats med darunavir. Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=3 063) för darunavir/ritonavir rapporterades hepatit hos 0,5% av patienterna som fick antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med en redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv 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 laborietester ska utföras innan terapi med darunavir/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/ritonavir.

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

Patienter med andra samtidiga sjukdomar

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för darunavir har inte fastställts hos patienter med grav leverdysfunktion och Darunavir Sandoz är därför kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir, ska Darunavir Sandoz 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 för darunavir/ritonavir hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom darunavir och ritonavir i hög grad är bundna till plasmaproteiner, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys. Således krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med hemofili

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

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på 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 (CART). Patienterna bör rådas 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 cytomegalovirus, 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 immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinteraktioner

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

Efavirenz i kombination med bostrad darunavir en gång dagligen 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 avsnitt 4.5).

Darunavir Sandoz 600 mg filmdragerade tabletter innehåller para-orange (E110). Kan ge allergiska reaktioner.

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

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Läkemedel som kan påverkas av darunavir bostrat med ritonavir

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

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

Darunavir Sandoz 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).

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 Sandoz får således bara användas i kombination med lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

En klinisk studie, där man använde en blandning av läkemedel ("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/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/ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. warfarin) och CYP2C19 (t.ex. metadon) kan leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

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

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

Läkemedel som påverkar exponeringen för darunavir/ritonavir

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

Interaktionstabell

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

Flera av interaktionsstudierna (markerade med # i tabellen nedan) har utförts med lägre doser av

darunavir än vad som rekommenderas eller med en annan doseringsregim (se avsnitt 4.2). Effekterna av darunavir på läkemedel som administreras samtidigt kan därmed vara underskattade och klinisk kontroll av säkerheten kan vara indicerat.

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

INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel per terapiområde	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendationer vid samtidig administrering
HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL		
Integrashämmare		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	Darunavir Sandoz administrerad med lågdos ritonavir 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. Kombinationen Darunavir Sandoz /lågdos ritonavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↓ 9% didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Kombinationen Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir givet med mat.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑tenofovir p.g.a. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir.

Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abakavir vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner för dessa läkemedel med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.	Darunavir Sandoz /lågdos ritonavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.
Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz från CYP3A hämning) (↓ darunavir från CYP3A induktion)	Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat när Darunavir Sandoz /lågdos ritonavir ges i kombination med efavirenz. Efavirenz i kombination med Darunavir Sandoz /ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal C _{min} för darunavir. Om efavirenz används i kombination med Darunavir Sandoz /ritonavir bör doseringen Darunavir Sandoz/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.4).
Etravirin 100 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data. (↑ nevirapin p.g.a. CYP3A inhibition)	Kombinationen Darunavir Sandoz /lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.
Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.

Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir[†]

<p>Atazanavir 300 mg en gång dagligen</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen.</p>	<p>Atazanavir kan användas med darunavir/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.</p>
<p>Indinavir 800 mg två gånger dagligen</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.</p>	<p>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.</p>
<p>Sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: jämförelse av sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen.</p>	<p>Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir bör inte kombineras med sakvinavir.</p>

Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir[†]

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	På grund av en 40%-ig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av Darunavir Sandoz /lågdos ritonavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] baserat på icke dosnormaliserade värden	
CCR5-ANTAGONISTER		
Maravirok 150 mg två gånger dagligen	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129% darunavir- och ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data	Dosen av maravirok bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans med Darunavir Sandoz och en låg dos av ritonavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas Darunavir Sandoz öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ej studerat. Metabolismen för alfentanil medieras via CYP3A och kan som sådan hämmas av Darunavir Sandoz administrerat med lågdos ritonavir.	Samtidig användning med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Ej studerat. Darunavir Sandoz förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Försiktighet ska iakttas och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir. Darunavir Sandoz administrerad med lågdos ritonavir och amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ 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 darunavir/ritonavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.

ANTIBIOTIKA

Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57% klaritromycin C _{min} ↑ 174% klaritromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir. (↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp)	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir. För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ej studerat. Samtidig administrering av Darunavir Sandoz med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiet, vilket kan leda till ökad blödningsrisk (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Användning Darunavir Sandoz administrerat med lågdos ritonavir och dessa antikoagulantia rekommenderas inte.
Dabigatran Tikagrelor	Ej studerat. Samtidig administrering av bostrad Darunavir Sandoz kan leda till en kraftig ökning av exponeringen för dabigatran eller tikagrelor.	Samtidig administrering av bostrad Darunavir Sandoz med dabigatran eller tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Klopidogrel	Ej studerat. Samtidig administrering av klopidogrel och bostrad Darunavir Sandoz förväntas minska plasmakoncentrationen av de aktiva klopidogrelmetaboliterna, vilket kan minska klopidogrels trombocyt-aggregationshämmande aktivitet.	Samtidig administrering av klopidogrel och bostrad Darunavir Sandoz rekommenderas inte. 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 darunavir och lågdos ritonavir.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiske förstärkare (induktion av CYP450 enzymer).	Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.

Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ingen dosjustering rekommenderas för Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir. Om det finns behov av att kombinera Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir och karbamazepin ska patienterna följas med avseende på potentiella karbamazepinrelaterade biverkningar. Karbamazepinkoncentrationerna ska följas och dosen ska titreras till adekvat behandlingsvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25% till 50% i närvaro av Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.
Klonazepam	Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad Darunavir Sandoz med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam (CYP3A-hämning).	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad Darunavir Sandoz med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen Sertralin 50 mg en gång dagligen Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C _{min} ↓ 37% paroxetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Samtidig användning av Darunavir Sandoz administrerat med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Om antidepressiva administreras samtidigt med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir rekommenderas en dostitering 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 Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar. Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med boostrad Darunavir Sandoz är kontraindicerad.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450-enzymerna)	Vorikonazol ska inte administreras med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.

Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ej studerat. Darunavir Sandoz 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. Om samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg.
Klotrimazol	Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och darunavir som administreras samtidigt med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell).	

MEDEL MOT GIKT		
Kolkicin	Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin med darunavir och lågdos 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 Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir är nödvändig. Kolkicin och Darunavir Sandoz/med lågdos ritonavir är kontraindicerat för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinationen av Darunavir Sandoz och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; beroende på den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.

ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin Rifapentin	Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4 inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450 enzyminduktion). Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen, genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.	Kombinationen rifapentin och Darunavir Sandoz tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen av rifampicin och Darunavir Sandoz tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg en gång varannan dag</p>	<p>rifabutin AUC^{**} ↑ 55% rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-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 Sandoz/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en ca 10-faldig ökning av den dagliga exponeringen för den aktiva metaboliten 25-O-desacetyl-rifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C_{max} 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 Sandoz administrerades 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 med Darunavir Sandoz och ritonavir. Vid säkerhetsproblem bör ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas. Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter bör beaktas. Baserat på säkerhetsprofilen för Darunavir Sandoz/ritonavir motiverar denna ökning av exponeringen för darunavir i närvaro av rifabutin inte någon dosjustering av Darunavir Sandoz/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>CYTOSTATIKA</p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Ej studerat. Darunavir Sandoz förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)</p>	<p>Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir. 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 Darunavir Sandoz och lågsdos ritonavir.</p> <p>Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och Darunavir Sandoz administrerad med lågdos ritonavir rekommenderas inte.</p>

ANTIPSYKOTIKA/NEUROLPETIKA		
Kvetiapin	Ej studerat. Darunavir Sandoz förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antipsykotika. (CYP3A-hämning).	Samtidig administrering av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och kvetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka kvetiapinrelaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ej studerat. Darunavir Sandoz 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 med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir. Samtidig administrering av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
BETABLOCKERARE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ej studerat. Darunavir Sandoz förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren bör övervägas.
KALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ej studerat. Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir 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 Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.

KORTIKOSTEROIDER		
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 plasmanivåerna av ritonavir har ännu inte fastställts. Andra kortikosteroider: interaktion ej studerad. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir, vilket leder till reducerade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) 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 för intranasalt bruk eller inhalationsbruk, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemisk)	Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan. Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-induktion)	Vid samtidig administrering med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.
DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-proteashämmare		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindierad (se avsnitt 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Baserat på teoretiska överväganden kan boosterad Darunavir Sandoz öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera boosterad Darunavir Sandoz med glekaprevir/pibrentasvir.

(TRADITIONELLA) VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL OCH NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir (CYP450-induktion).	Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir får inte användas samtidigt med produkter som innehåller Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) (se avsnitt 4.3). Om en patient redan tar Johannesört skall 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.
HMG CO-A REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med darunavir och lågdos ritonavir (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↑ 3-4 faldig atorvastatin C_{min} ↑ ≈5.5-10 faldig atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 faldig # darunavir/ritonavir	När administrering av atorvastatin med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir önskas, bör startdosen av atorvastatin vara 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret.
Pravastatin 40 mg enkeldos	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63% [¶] en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter	När administrering av pravastatin med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten kontrolleras.
Rosuvastatin 10 mg en gång dagligen	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C_{max} ↑ 144% baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir	När administrering av rosuvastatin med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.
ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad Darunavir Sandoz öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔	Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med H ₂ -receptorantagonister utan dosjusteringar.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		

Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering. Samtidig användning av everolimus och Darunavir Sandoz administrerat med lågdos ritonavir rekommenderas inte.
BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION		
Salmeterol	Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi.
NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE		
Metadon Individuell dos från 55 mg till 150 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med Darunavir Sandoz/ritonavir påbörjas. På grund av att ritonavir inducerar metabolismen kan emellertid en ökad metadondos vara nödvändig vid samtidig administrering under en längre tidsperiod. Klinisk övervakning rekommenderas eftersom underhållsdosen kan behöva justeras hos vissa patienter.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med Darunavir Sandoz/ritonavir, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas bostrad Darunavir Sandoz öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av bostrad Darunavir Sandoz med dessa analgetika.
ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL		

<p>Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)</p> <p>Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen</p>	<p>Ej studerat med darunavir/ritonavir.</p> <p>etinylestradiol AUC ↓ 44%^β etinylestradiol C_{min} ↓ 62%^β etinylestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretisteron AUC ↓ 14%^β noretisteron C_{min} ↓ 30%^β noretisteron C_{max} ↔^β ^βmed darunavir/ritonavir</p>	<p>När Darunavir Sandoz administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi. Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir. Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.</p>
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av bostrad Darunavir Sandoz och naloxegol är kontraindicerad.
FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5) –HÄMMARE		
<p>För behandling av erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>I en interaktionsstudie[#] observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir.</p>	<p>Kombinationen avanafil och Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir 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.</p>
<p>För behandling av pulmonell arteriell hypertension Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)</p>	<p>En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell hypertension för samtidig administrering av Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir har inte fastställts. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med sildenafil (inklusive synstörningar, hypotoni, förlängd erektion och synkope). Därför är samtidig administrering av Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir 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 Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir rekommenderas inte.</p>
PROTONPUMPSHÄMMARE		

Omeprazol 20 mg en gång dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Midazolam (parentralt) Zolpidem Midazolam (oralt)	Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med Darunavir Sandoz/ritonavir kan leda till en stor ökning av koncentrationen av dessa läkemedel. Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir kan det leda till en stor ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av plasmanivåerna av midazolam.	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av Darunavir Sandoz och dessa sedativa/hypnotika och en lägre dos sedativa/hypnotika bör övervägas. Om parenteralt midazolam administreras med Darunavir Sandoz och lågdos ritonavir bör detta ske på en intensivvårdsavdelning eller i liknande miljö. Detta säkerställer noggrann klinisk kontroll och lämplig medicinsk behandling vid andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras. Darunavir Sandoz med lågdos ritonavir med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ej studerat.	Samtidig administrering av boostrad Darunavir Sandoz med dapoxetin är kontraindicerad.
UROLOGISKA LÄKEMEDEL		
Fesoterodin Solifenacin	Ej studerat.	Ska användas med försiktighet. Ska övervakas för biverkningar förknippade med fesoterodin eller solifenacin. Dosminskning av fesoterodin eller solifenacin kan vara nödvändig.

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

† Effekt och säkerhet vid användning av Darunavir Sandoz/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 tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel gäller när man beslutar att använda antiretrovirala medel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal transmission av hiv till det nyfödda barnet, att 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 Sandoz samadministrerad med lågdos ritonavir ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

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

I 96-veckorsanalysen liknade säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen hos behandlingsnaiva vuxna patienter den som 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.

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.

MeDRA organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mindre vanliga	herpes simplex
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	

mindre vanliga	trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni
sällsynta	förhöjt eosinofilantal
<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom, (läkemedels)överkänslighet
<i>Endokrina systemet</i>	
mindre vanliga	hypotyroidism, förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	gikt, anorexi, minskad aptit, viktninskning, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blod
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	sömlöshet
mindre vanliga	depression, desorientering, ångest, sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar, minskad libido
sällsynta	förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	huvudvärk, perifer neuropati, yrsel
mindre vanliga	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring, sommolens
sällsynta	synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhythm
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubbnig

<i>Öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	vertigo
<i>Hjärtat</i>	
mindre vanliga	myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi
sällsynta	akut myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitationer
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypertoni, blodvällning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
mindre vanliga	dyspné, hosta, näsblödning, 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, hulkning, 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 fosfat 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, xerodermi
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
<i>Njurar och urinvägar</i>	
mindre vanliga	akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blod, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sällsynta	minskat renalt kreatininclearance
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
vanliga	asteni, trötthet
mindre vanliga	feber, bröstsmärta, perifera ödem, olustkänsla, värmekänsla, irritabilitet, smärta
sällsynta	frossbrytningar, onormal känsla, xeros

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 allvarliga hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4.

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

Immunreaktiveringsyndrom

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 hemofilipatienter

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

Pediatrik population

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

- 80 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatrika patienter från 6 till 17 år som vägde minst 20 kg som behandlades med 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.

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 patienter med hepatit än bland patienter som inte hade kronisk virushepatit (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen specifik antidot att tillgå. Behandling av överdos av Darunavir Sandoz 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 (KD 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 laboratoriestammar och kliniska isolat av hiv-1 och laboratoriestammar av hiv-2 i akut infekterade T-cellsinjer, 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 μ M till > 100 μ M.

Resistens

In vitro-selektionen av darunavirresistenta virus från vildtyps hiv-1 var långsam (> 3 år). Selekterade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM. Virus selekterade 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 Vecka 192	ODIN Vecka 48		TITAN Vecka 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gångar dagligen N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gångar dagligen N=298
Totalt antal med virologisk svikt ^a , 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 ^b vid endpoint, n/N				
Primära (major) PI- mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av känslighet för PI vid endpoint jämfört med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR non-VF censurerad algorithm baserad på hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för *TITAN* (hiv-1 RNA < 400 kopior/ml)

^b IAS-USA-listan

Korsresistens

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

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

Kliniska resultat

Vuxna patienter

För resultat av kliniska prövningar hos ART-naiva vuxna patienter, hänvisas till produktresumén för darunavir 400 mg och 800 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension.

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

I *TITAN*, som är en randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-prövning, jämförs darunavir administrerat tillsammans med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna, lopinavir-naiva hiv-1-infekterade vuxna

patienter. Båda behandlingsarmarna använde OBR (Optimised Background Regimen) bestående av minst 2 antiretrovirala medel (NRTI med eller utan NNRTI).

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

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

^a Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

^b Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

^c NC=F, non-completer = failure

Non-inferiority i virologiskt svar på behandling med darunavir/ritonavir vid 48 veckor, definierat som procentandel patienter med plasma hiv-1 RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml visades (med den fördefinierade marginalen på 12% för non-inferiority) för både ITT (Intent-To-Treat)- och OP (On Protocol)-populationerna.

Dessa resultat bekräftades i analysen av data vid 96 veckors behandling i *TITAN*-studien. 60,4 % av patienterna i darunavir/ritonavir-armen hade hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 96 jämfört med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen [skillnad: 5,2%, 95% CI (-2,8; 13,1)].

ODIN är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför darunavir/ritonavir 800/100-mg en gång dagligen med darunavir/ritonavir 600/100-mg två gånger dagligen hos ART-erfarna hiv-1-infekterade patienter, som i undersökning av 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 > 1000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Resultat	darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen + OBR N=294	darunavir /ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen+ OBR N=296	Behandlingsskillnad (95% CI för differensen)
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline hiv-1 RNA (kopior/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ cellantal (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
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 ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Medelförändring av CD4+ cellantal från baseline (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

^c Subtyper A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF och CRF06_CPX

^d Skillnad i medeltal

^e 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 $\times 10^6/l$ (se avsnitt 4.2 och 4.4). Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra hiv-1-subtyper än B.

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

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

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

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Last Observation Carried Forward-analys

^c 95% konfidensintervall

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

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

Baseline genotyp eller fenotyp och virologiskt behandlingssvar

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

Andel (%) patienter med behandlingssvar (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) med darunavir och ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) i förhållande till genotypisk resistens vid baseline^a och baseline darunavir FC och användning av enfuvirtid (ENF): As-treated-analys av POWER- och DUET-studierna

Svar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) % ^a , n/N	Antal mutationer vid baseline ^a				Baseline darunavir FC ^b			
	Alla intervall	0-2	3	≥ 4	Alla intervall	≤ 10	10-40	> 40
Samtliga patienter	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patienter med ENF för första gången ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

^b fold change i EC₅₀

^c "Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF" är patienter som inte använde ENF eller som använde ENF men inte för första gången

^d "Patienter med ENF för första gången är patienter som aldrig tidigare använt ENF.

Pediatrika patienter

För kliniska studieresultat hos ART-naiva pediatrika patienter 12 till 17 år, se produktresumén för darunavir 400 mg och 800 mg tabletter eller darunavir 100 mg/ml oral suspension.

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

DELPHI är en öppen fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av darunavir/lågdos av ritonavir hos 80 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatrika patienter mellan 6 och 17 år som vägde minst 20 kg. Dessa patienter fick darunavir/ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för rekommenderade doser per kg kroppsvikt). Virologiskt svar definierades som en minskning av plasma hiv-1 RNA med minst 1,0 log₁₀ jämfört med baseline.

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

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

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

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

ART-erfarna pediatrika patienter från 3 till < 6 år

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

Patienterna fick en viktbaserad behandlingsregim med dosering två gånger dagligen; patienter som vägde 10 kg till < 15 kg fick darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg två gånger dagligen och patienter som vägde 15 kg till < 20 kg fick darunavir/ritonavir 375/50 mg två gånger dagligen. Vid vecka 48 utvärderades det virologiska svaret, definierat såsom andelen patienter med en bekräftad virusnivå i

plasma < 50 hiv-1 RNA kopior/ml, hos 16 pediatrika patienter 15 kg till < 20 kg och 5 pediatrika patienter 10 kg till < 15 kg som fick darunavir/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för dosrekommendationer per kroppsvikt).

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

^a Beräkning enligt TLOVR-algoritmen

^b NC=F, non-completer = failure

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

Graviditet och postpartum

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

Darunavir absorberades snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration av darunavir i närvaro av 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 låg dos ritonavir 30% lägre jämfört med vid intag av mat. Darunavir Sandoz tabletter ska således tas med ritonavir och med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir.

Distribution

Darunavir är till cirka 95% bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt α_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}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 moderssubstansen. 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}C -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5% respektive 13,9% av den administrerade dosen ^{14}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

Pediatrik population

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

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

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

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

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 10 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 till < 6 år och som vägde minst 14 kg till < 20 kg visade att viktbaserade doseringar resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Dessutom bekräftade farmakokinetisk modellering och simulering av darunavirexponering hos pediatrika patienter mellan 3 till < 18 år de darunavirexponeringar som observerats i kliniska studier och gjorde det möjligt att identifiera de viktbaserade doseringarna av darunavir/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som väger minst 15 kg som är antingen ART-naiva eller behandlingserfarna pediatrika patienter utan DRV-RAMs* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se avsnitt 4.2).

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

Äldre

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

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

Resultaten från en massbalansstudie med ¹⁴C-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 Sandoz ska därför användas med försiktighet. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på darunavirs farmakokinetik har ännu inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Graviditet och postpartum

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

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			
Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)	Graviditetens andra trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 veckor) (n=12)
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	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216
^a n=11 för AUC _{12h}			
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			
Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)	Graviditetens andra trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 veckor) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241

C_{\min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141
--------------------	-------------	-------------	---------------

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividuelle värden för totalt darunavir C_{\max} , AUC_{12h} och C_{\min} 28 %, 26 % respektive 26 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C_{\max} , AUC_{12h} 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 intraindividuelle värden för totalt darunavir C_{\max} , AUC_{24h} och C_{\min} 33 %, 31 % respektive 30 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C_{\max} , AUC_{24h} och C_{\min} 29 %, 32 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

Darunavir utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmatning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Dygnsdoser på 150, 450 respektive 1 000 mg/kg

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Kros повідon (typ A) (E1202)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablett dragering:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (3350) (E1521)

Talk (E553b)

Para-orange (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackningar: 18 månader

Tablettburkar: 30 månader.

Hållbarhet efter första öppnandet av burken: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar: Förvaras vid högst 30 °C.

Tablettburkar: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av burken:

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettarna är förpackade i HDPE-burk med barnskyddande förslutning i polypropolen (PP), i aluminium-PVC/PE/PVDC perforerade blister.

Förpackningsstorlekar:

Tablettburkar: 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) filmdragerade tabletter.

Perforerade blisterförpackningar: 10, 30, 60, 90, 120 filmdragerade tabletter.

Perforerade endos blisterförpackningar: 60x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

600 mg: 33880

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.11.2021