

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Sandoz 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Sandoz 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

75 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri.

600 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 2,592 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

INN. *Darunavirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, kapsli kujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "75" ja teine külg on sile.

Mõõtmed: ligikaudu 8,6 mm x 4,6 mm.

600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž, ovaalse kujuga, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "600" ja teine külg on sile.

Mõõtmed: ligikaudu 20,1 mm x 10,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Darunaviiri võib kasutada sobivas annustamisskeemis (vt lõik 4.2):

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on HIV-infektsiooni ravis kogenud. Pärast ravi alustamist Darunavir Sandozega tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi arstiga nõu pidamata.

Annustamine

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

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Sandoz 75 mg ja 600 mg tablette võib kasutada raviskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas koostamiseks.

75 mg ja 150 mg tablettide kasutamine soovitava annuse saavutamiseks on kohane juhul, kui esineb võimalik ülitundlikkus spetsiifiliste värvainete suhtes või 300 mg tablettide neelamisraskus.

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

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

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

Kehakaalul põhinev Darunavir Sandoze ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis.

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

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

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

Tavaliselt soovitatakse Darunavir Sandozt võtta koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga.

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

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

Kehakaalul põhinev Darunavir Sandoze ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis. Darunavir Sandoze koos väikeses annuses ritonaviiriga soovitatavad annused ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust (600/100 mg kaks korda ööpäevas või 800/100 mg üks kord ööpäevas).

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

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

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

Ainult 75 mg tablettide kasutamine Darunavir Sandoze soovitatava annuse saavutamiseks võib olla kohane juhul, kui esineb ülitundlikkuse võimalus spetsiifiliste värvainete suhtes.

Nõuande seoses vahelejäädud annustega

Juhul kui Darunavir Sandoze ja/või ritonaviiri annus on hilineanud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 6 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud Darunavir Sandoze ja ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis vahelejäädud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima plaanipärast annustamisskeemi.

See juhised põhineb darunaviiri 15-tunnisel poolestusajal ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovitataval ligikaudu 12-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb uus annus Darunavir Sandozt koos ritonaviiriga võtta koos toiduga niipea kui võimalik. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tunni möödumisel pärast ravimi võtmist, ei ole vaja võtta uut Darunavir Sandoze annust koos ritonaviiriga enne järgmist planeeritud ravimi võtmise aega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Selle patsientide grupi kohta on andmed piiratud ja seetõttu tuleb Darunavir Sandozt selles vanusegrupis kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb Darunavir Sandoze kasutamisel nendel patsientidel olla ettevaatlik. Puuduvad farmakokineetilised andmed kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suurendada ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu ei tohi raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel Darunavir Sandozt kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

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

Lapsed

Alla 15 kg kehakaaluga lastel ei tohi Darunavir Sandozt / ritonaviiri kasutada, sest selles vanuserühmas ei ole piisaval hulgal patsientidel annust määratud (vt lõik. 5.1). Darunavir Sandozt /ritonaviiri ei tohi kasutada lastel vanuses alla 3 aastat ohutusega seotud kaalutlustel (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Darunavir Sandoze ja ritonaviiri kehakaalul põhinev annustamisskeem on toodud eespool tabelites.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. Darunavir Sandozt / ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast söömist. Toidu liik ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Rifampitsiini kombinatsioon Darunavir Sandoze ja samal ajal manustatava väikeses annuses ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

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

Koosmanustamine liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega (vt lõik 4.5).

Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos toimeainetega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Sellised toimeained on näiteks:

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse supressioon retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks riiklike juhendite kohaselt.

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

Darunavir Sandozt tuleb alati kasutada suukaudselt koos väikeses annuses ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb enne ravi alustamist lugeda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

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

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

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

Lapsed

Darunavir Sandozt / ritonaviiri ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 3 aastat või kehakaaluga alla 15 kg (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunavir Sandozt võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski. Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eakad

Kuna darunaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, tuleb Darunavir Sandozt manustada ettevaatusega eakatele patsientidele, sagedamini esineva maksafunktsiooni halvenemise ning kaasuvate haiguste või muu ravi saamise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4%-l patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Harva ($< 0,1\%$) teatati DRESS-i (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ning turuletulekujargse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb Darunavir Sandoze kasutamine kohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

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

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

Hepatotoksilisus

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

Enne ravi alustamist Darunavir Sandoze / ritonaviiriga tuleb teha vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste Darunavir Sandoze / ritonaviiri ravikuude jooksul.

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

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Põhjuslik seos on arvatavalt olemas, kuid toimumehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada verejooksu ohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Osteonekroos

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

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite süvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajaduse korral alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex*'i ja *herpes zoster*'i aktiveerumist darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on teatud ka autoimmuunsetest häiretest (näiteks Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit); kuid teatud aeg häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Soovitavast väiksema darunaviiri annusega on läbi viidud mitmeid koostoime uuringuid. Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes. Täielikku teavet koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

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

Darunavir Sandoz 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110)
Võib tekitada allergilisi reaktsioone.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mille toimet võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

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

Darunaviiri/ritonaviiri manustamisel koos ravimitega, millel tekivad CYP3A kaudu aktiivsed metaboliidid, võib väheneda nende aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas ja seega on võimalik nende ravitoime kadumine (vt koostoimete tabelit allpool).

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

Ritonaviiri üldine farmakokineetikat võimendav toime väljendus darunaviiri süsteemse ekspositsiooni ligikaudu 14-kordses suurenemises, kui darunaviiri ühekordne 600 mg annus manustati suukaudselt kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu tohib Darunavir Sandozt kasutada koos ritonaviiri kui tema farmakokineetilise võimendiga ainult väikeses annuses (vt lõigud

4.4 ja 5.2).

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

Ehkki CYP2C8 toimet on uuritud ainult *in vitro*, võib darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu paklitaksel, rosiglitason, repagliniid) koosmanustamise tulemusena väheneda nende ravimite süsteemne ekspositsioon, mis omakorda võib nõrgendada nende terapeutilist toimet või lühendada toime kestust. Ritonaviir inhibeerib P-glükoproteiini transportereid OATP1B1 ja OATP1B3 ning samaaegne manustamine nende transporterite substraatidega võib põhjustada nende ühendite (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin, statiinid ja bosentaan; vt allpool koostoimete tabel) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/ritonaviiri toimet

Darunaviir ja ritonaviir metaboliseeritakse mõlemad CYP3A kaudu. Ravimite puhul, mis suurendavad CYP3A aktiivsust, võib eeldada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi suurenemist, mis omakorda põhjustab darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist (nt rifampitsiin, liht-naistepuna, lopinaviir).

Darunaviiri ja ritonaviiri manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi vähenemist ning viia darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained, nagu klotrimasool). Koostoimeid on kirjeldatud allolevas koostoimete tabelis.

Koostoimete tabel

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

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

Allolev ravimitevaheliste koostoimete näidete loetelu ei ole ammendav, seepärast peab iga darunaviiriga koos manustatava ravimi metabolismi- ja koostoimeradade, võimalike riskide ning koosmanustamise erivõtete tutvumiseks lugema selle ravimi omaduste kokkuvõtet.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSVASTASED HIV-RAVIMID		
<i>Integraasiahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC \downarrow 22% dolutegraviiri C _{24h} 38% dolutegraviiri C _{max} \downarrow 11% darunaviir \leftrightarrow * * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi	Darunaviir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos dolutegraviiriga kasutada ilma annust kohandamata.

	vanade farmakokineetiliste andmetega	
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
<i>Nukleo(s)tüüd-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC ↓ 9% didanosiooni C _{min} ND didanosiooni C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozt väikeses annuses ritonaviiriga võib koos didanosiiniga kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiooni tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast Darunavir Sandoze / ritonaviiri andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga võib olla näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel.
Emtritsitabiin/tenofoviir- alafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas, kui seda kasutatakse koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning Darunavir Sandoze manustatuna koos väikeses annuses ritonaviiriga vahel.	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga võib kasutada koos nende NRTI-dega ilma annust kohandamata.
<i>Mittenukleo(s)tüüd-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 31% #darunaviiri C _{max} ↑ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja Darunavir Sandoze / ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja Darunavir Sandoze / ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada Darunavir Sandozt / ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4)
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata.

	darunaviiri C_{max} ↔	
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C_{min} ↑ 47% nevirapiini C_{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Rilpiviiriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviiriini AUC ↔ 130% rilpiviiriini C_{min} ↑ 178% rilpiviiriini C_{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 11% darunaviiri C_{max} ↔	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos rilpiviiriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasnaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C_{min} ↑ 52% atasanaviiri C_{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↔ #darunaviiri C_{max} ↔ Atasnaviir: võrreldi atasnaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata.
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C_{min} ↑ 125% darunaviiri C_{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C_{min} ↑ 44% #darunaviiri C_{max} ↑ 11% Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas.	Kasutades kombinatsioonis Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas.
Sakvinaaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	# darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% sakvinaaviiri AUC ↓ 6% sakvinaaviiri C_{min} ↓ 18% sakvinaaviiri C_{max} ↓ 6% Sakvinaaviir: võrreldi sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs. sakvinaaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaaviiriga.

	kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas.	
HIV proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos väikeses annuses ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C _{min} ↑ 23% lopinaviiri C _{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38%‡ darunaviiri C _{min} ↓ 51%‡ darunaviiri C _{max} ↓ 21%‡	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravivast. Seega on vastunäidustatud Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21% ‡ ei baseeru annuse normaliseeritud väärtustel	
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab Darunavir Sandoz eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsiooni (CYP3A inhibeerimine).	Samaaegne Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga ning alfusosiini kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A poolt ja seega võib Darunavir Sandoz koosmanustatuna väikeses annuses ritonaviiriga seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik on jälgimine pikenenud ehk hilise respiratoorse depressiooni riski suhtes.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoz suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine).	Samaaegsel manustamisel võimendatud Darunavir Sandozega on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone.
Amiodaroon Bepридиil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin		Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutamine koos amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel darunaviiri/ritonaviiri ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav alul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin	klaritromütsiin AUC ↑ 57%	Klaritromütsiini kombineerimisel

500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiin C_{min} ↑ 174% klaritromütsiin C_{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C_{min} ↑ 1% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel Darunavir Sandozega / ritonaviiriga. (↑ klaritromütsiini CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb soovitatud annuse jaoks vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
ANTIKOAGULANT/ TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Edoksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoze ja nende antiokoagulantide samaaegsel manustamisel võib suureneada antiokoagulantide kontsentratsioon, mis võib põhjustada verejooksu riski suurenemist. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud Darunavir Sandoze kasutamine koos nende antiokoagulantidega ei ole soovitatav.
Dabigatraan Tikagreloor	Ei ole uuritud. Samaaegne manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib põhjustada dabigatraani või tikagreloori ekspositsiooni olulist suurenemist.	Võimendatud Darunavir Sandoze samaaegne manustamine koos dabigatraani või tikagrelooriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli koosmanustamine võimendatud Darunavir Sandozega vähendab eeldatavalt klopidogreeli aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni plasmas, mille tõttu võib väheneda klopidogreeli antikoagulantne toime.	Klopidogreeli koosmanustamine võimendatud Darunavir Sandozega ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, mida CYP inhibeerimine või indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel Darunavir Sandozega koos väikeses annuses ritonaviiriga soovitatakse jälgida rahvusvahelist standardsuhet (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakoloogilise võimendi sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega.
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C_{min} ↑ 54% karbamasepiini C_{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C_{min} ↓ 15% darunaviiri C_{max} ↔	Darunavir Sandoze / ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida Darunavir Sandozt / ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Darunavir Sandoze / ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%.
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoze ja klonasepaami	Võimendatud Darunavir Sandoze ja klonasepaami samaaegsel

	koosmanustamine võib suurendada klonasepaami kontsentratsiooni (CYP3A inhibeerimine).	manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C _{min} ↔ # darunaviiri C _{max} ↔	Kui antidepressante manustatakse koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatavaks lähenemisviisiks antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga, jälgida reageerimist antidepressantidele.
Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% # darunaviiri AUC ↔ # darunaviiri C _{min} ↑ 6% # darunaviiri C _{max} ↔	
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Darunavir Sandoz koosmanustatuna väikeses annuses ritonaviiriga ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos domperidooniga on vastunäidustatud.
SEENEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon ritonaviiri poolt)	Vorikonasooli ei tohi kombineerida Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui kahju/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonsool	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoz võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsiooni ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasoole või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine).	Vajalik on ettevaatus ja kliiniline jälgimine. Kui koosmanustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
Klotrimasool	Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmas. Darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal)	
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine).	Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi Darunavir Sandozega koos väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiini ravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiin koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

MALAAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeetri AUC ↓ 16% artemeetri C _{min} ↔ artemeetri C _{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniini AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniini C _{min} ↔ dihüdroartemesiniini C _{max} ↓ 18% lumefantriini AUC ↑ 175% lumefantriini C _{min} ↑ 126% lumefantriini C _{max} ↑ 65% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 13% darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandoze kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induktsioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes teiste manustatavate proteaasi inhibiitorite annust koos väikeses annuses ritonaviiriga, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini kombinatsioon Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	rifabutiini AUC** ↑ 55% rifabutiini C _{min} ** ↑ ND rifabutiini C _{max} ** ↔ darunaviiri AUC ↑ 53% darunaviiri C _{min} ↑ 68% darunaviiri C _{max} ↑ 39% **rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-O-desatsetüülmetaboliit) Koostoitmete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis Darunavir Sandozega / ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-O- desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-O-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C _{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad. (Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos Darunavir Sandoze ja 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.	Darunavir Sandoze ja ritonaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhist. Darunavir Sandoze / ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon Darunavir Sandoze / ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas.

ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin Everoliimus Irinotekaan	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab Darunavir Sandoz nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Nende ravimite kontsentratsioonid võivad Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegsel manustamisel suureneada ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga, on vajalik ettevaatus. Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja Darunavir Sandoze koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoz suurendab eeldatavalt kvetiapiini plasmakontsentratsiooni (CYP3A inhibeerimine).	Darunavir Sandoze koos väikeses annuses ritonaviiriga ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin Lurasidoon Pimosiid Sertindool	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoz suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Darunavir Sandoze koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine. Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BEETABLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab Darunavir Sandoz nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Darunavir Sandoze ja beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Darunavir Sandoz koosmanustatuna väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.
KORTIKOSTEROIDID		
Peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon)	Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni	Darunavir Sandoze koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega (nt flutikasoonpropionaat või teised inhaleeritavad või nasaalsed kortikosteroidid) võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimise,

	inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada. Teised kortikosteroidid: koostoimeid ei ole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioon võib suureneada, kui neid manustatakse koos Darunavir Sandoze ja väikese annuse ritonaviiriga, mis võib põhjustada kortisooli-kontsentratsiooni vähenemist seerumis.	tekkeriski. Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riske, ja sellisel juhul tuleb patsiente jälgida kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Kaaluda tuleb vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, nt beklometasooni intranasaalset või inhaleerimisel kasutamist, eriti pikaajalise kasutamise korral.
Deksametason (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametason võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiriga.
ENDOTELIAALSETE RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos darunaviiri ning väikese annuses ritonaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakoloogilise võimendi kontsentratsiooni plasmas (CYP3A indutseerimine).	Samaaegsel manustamisel Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIID VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Darunavir Sandoz koos väikese annuses ritonaviiriga võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Darunavir Sandoz koos väikese annuses ritonaviiriga ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud Darunavir Sandoz suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine).	Võimendatud Darunavir Sandoze ja glekapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Liht-naistepuna vähendab eeldatavasti darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsioone. (CYP450 induksioon)	Darunavir Sandozt koos väikese annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada samal ajal liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab liht-naistepuna tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib liht-naistepuna kasutamise lõpetamisel suureneada. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast liht-naistepuna kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas

	manustatakse koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	rabdomüolüüsi. Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ atorvastatiini ≈5,5...10-kordne C _{min} ↑ atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiriga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% ¶ piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja Darunavir Sandoze ning väikese annuses ritonaviiri koosmanustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal	Kui on vajalik rosuvastatiini ja Darunavir Sandoze ning väikese annuses ritonaviiri koosmanustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDISISALDUST MÕJUTAVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab võimendatud Darunavir Sandoze koosmanustamine eeldatavalt lomitapiidi ekspositsiooni (CYP3A inhibeerimine).	Koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	# darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Darunavir Sandozt koos väikese annuses ritonaviiriga võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiriga suureneb nende immunosupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibeerimine)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Samaaegne everoliimuse ja Darunavir Sandoze koos väikese annuses ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikese annuses ritonaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos Darunavir Sandoze ja väikese annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon	R(-) metadooni AUC ↓ 16%	Darunavir Sandoze / ritonaviiriga

individuaalne annus vahemikus 55...150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni C_{min} ↓ 15% R(-) metadooni C_{max} ↓ 24%	koosmanustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib ritonaviiri ainevahetuse induksiooni tõttu pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni suurem annus. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C_{min} ↔ buprenorfiini C_{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C_{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C_{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C_{min} ND naloksooni C_{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos Darunavir Sandoze / ritonaviiriga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud Darunavir Sandoz suurendada nende valuvaigistite plasmakontsentratsiooni (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud Darunavir Sandoze ja nende valuvaigistite koosmanustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etüüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas) Etüüülöstradiool Noretindroon 35 µg /1 mg üks kord ööpäevas	Ei ole uuritud koos darunaviiri/ritonaviiriga. etüüülöstradioli AUC ↓ 44% ^β etüüülöstradioli C_{min} ↓ 62% ^β etüüülöstradioli C_{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C_{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C_{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Kui Darunavir Sandozt manustatakse koos drospirenooni sisaldavate ravimitega, on hüperkaleemia riski tõttu soovitatav kliiniline jälgimine. Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri ja naloksegooli koosmanustamine on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoitmete uuringus# täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga.	Avanafiili kombinatsioon Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samal ajal koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga. Kui on näidustatud Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.

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

Uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatud annusest väiksema annusega või erineva annustamisskeemiga (vt lõik 4.2).

† Darunavir Sandoze ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste HIV PI-ga (nt (fos)amprenaviir, nelfinaviir ja tipranaviir) ei ole HIV-patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praeguste ravijuhenditele ei ole kaksikrivi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.

‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadi annusega 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	eosinofiilide suurenenud arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, suure tihedusega lipoproteiini sisalduse vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdipsia, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	unetus
aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mäluhäire, somnolentsus
harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
harv	nägemishäired
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	peapööritus
<i>Südamehäired</i>	

aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon, nahaõhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus
sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi sisalduse suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastro-ösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, röhitised, oraalne düsesteesia
harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniin-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erütem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küunte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erütem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
teadmata	toksiiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria

harv	kreatiniini renaalse kliirensi vähenemine
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	ereksioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	asteenia, väsimus
aeg-ajalt	püreeksia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatavus, valu
harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

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

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

Metaboolsed näitajad

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

Lihaste ja luustiku kahjustused

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

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

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

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

Verejooks hemofiiliaga patsientidel

Teatatud on spontaansete verejooksude sagenemisest retroviirusvastaseid proteaasi inhibiitoreid kasutavate hemofiiliat põdevate patsientide puhul (vt lõik 4.4).

Lapsed

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

- 80 RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 6 kuni 17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 20 kg, kes said darunaviiri tablette koos väikeses annuses ritonaviiriga kaks korda

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

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Darunaviiri, koos väikeses annuses ritonaviiriga, ägeda üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga, ilma et oleks ilmnenud ebasoodsaid toimeid.

Darunavir Sandoze üleannustamisel puhuks puudub spetsiifiline antidoot. Darunavir Sandoze üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Viirusvastane toime *in vitro*

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

Need EC₅₀ väärtused on tunduvalt väiksemad 50% tsellulaarse toksilisuse kontsentratsioonist vahemikus 87 µM kuni > 100 µM.

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi HIV-1-st oli pikaajaline (>3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures.

Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2...4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

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

Ravieelse darunaviiri EC₅₀ suurenevat muutust kordades (*fold change*, FC) seostati viroloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt „Kliinilised tulemused“).

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

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

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

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

sakvinaaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA loetelud

Ristuv resistentsus

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

ARTEMIS-e uuringus ilmnenud virooloogiliste ebaõnnestumiste puhul ei täheldatud ühtegi ristresistentsuse juhtu teiste proteaasiinhibiitoritega.

Kliinilised tulemused

Täiskasvanud patsiendid

Kliiniliste uuringute tulemused RVR-i varem mitte saanud täiskasvanud patsientide kohta leiati darunaviiri 400 mg ja 800 mg tablettide või 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

Darunaviiri 600 mg (kaks korda ööpäevas) ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri (kaks korda ööpäevas) efektiivsus varem RVR-i saanud patsientidel

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

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

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Ravivastuse % erinevuse normaalse lähendamise põhjal

^c NC = F

48. nädalal demonstreeriti nii ravikavatsuslikus (*Intent-To-Treat*, ITT) kui protokollijärgses (*On Protocol*, OP) populatsioonis eelnevalt defineeritud 12% samaväärsuse määra juures darunaviiriga/ritonaviiriga teostatava ravi virooloogilise vastuse samaväärsust (patsientide protsent,

kellel oli plasma HIV-1 RNA tase < 400 ja < 50 koopiat/ml). Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus TITAN, kus 60,4% darunaviiri/ritonaviiri haru patsientidest oli HIV-1 RNA tase 96. nädalal < 50 koopiat/ml võrreldes 55,2% lopinaviiri/ritonaviiri haru [erinevus 5,2%, 95% usaldusvahemik (-2,8...13,1)].

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

ODIN			
<i>Tulemusnäitajad</i>	darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse CI)
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (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 kladiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmine CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Ravivastuse % erinevuse tavapärase ühtlustamise põhjal

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

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane jälgimine toimus pärast arvestust

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

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

POWER 1 ja **POWER 2** on randomiseeritud kontrollitud uuringud, milles võrreldakse darunaviiri

koos samal ajal manustatud ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kontrollgrupiga, kus manustatakse uurija poolt valitud PI(de) raviskeemi HIV-1-infektsiooniga patsientidele, kellel oli eelnevalt virooloogiliselt ebaõnnestunud enam kui üks PI-d sisaldav raviskeem, Mõlemas uuringus kasutati OBR, mis sisaldas vähemalt 2 NRTId koos enfuvirtiidiga (ENF) või ilma.

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimane edasikantud väärtus

^c 95% usaldusintervall

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

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

Ravieelne genotüüp või fenotüüp ja virooloogiline ravivastus

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

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

	Ravieelsete mutatsioonide arv ^a				Ravieelne DRV FC ^b			
	Kõik vahemikud	0...2	3	≥ 4	Kõik vahemikud	≥ 10	10...40	> 40
Ravivastus (HIV-1 RNA <50 koopiat/ml 24. ravinädalal) %, n/N								
Kõik patsiendid	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patsiendid, kes ei ole varem ENF kasutanud või ei	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

kasuta esmakordselt ^c								
Patsiendid, kes kasutasid ENF esmakordselt ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

^b EC₅₀ muutus kordades

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

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

Lapsed

Kliiniliste uuringute tulemusi RVR-i varem mittesaanud lastel vanuses 12 kuni 17 aastat vt Darunavir Sandoz 400 mg ja 800 mg tablettide või Darunavir Sandoz 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

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

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

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

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

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

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

Darunaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega hinnati 21-l RVR-i varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 3 kuni < 6 aastat ja kehakaaluga 10 kuni < 20 kg avatud II faasi kliinilises uuringus **ARIEL**.

Patsiendid said ravimeid kaks korda ööpäevas, annus määrati kehakaalu järgi – patsiendid kehakaaluga 10 kuni < 15 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 25/3 mg/kg kaks korda ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga 15 kuni < 20 kg said darunaviiri/ritonaviiri annuses 375/50 mg kaks korda ööpäevas. Lastel (16 patsienti kehakaaluga 15 kuni < 20 kg ja 5 patsienti kehakaaluga 10 kuni < 15 kg), kes said raviks darunaviiri/ritonaviiri kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega, hinnati 48. nädalal virooloogilist vastust, mis defineeriti patsientide protsendina, kellel plasma viiruskoormus oli < 50 HIV-1 RNA koopiat (vt lõik 4.2 annustamissoovitused kehakaalu järgi).

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b NC = F

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

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

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

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

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

Jaotumine

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

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

koosmanustamisel.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

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

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

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

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

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

Eakad

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

Sugu

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

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

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast darunaviiri/ritonaviiri annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas manustamist viirusvastases raviskeemis raseduse teises ja kolmandas trimestris ning sünnitusjärgses perioodis			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± SD)	Raseduse teine trimester (n = 12) ^a	Raseduse kolmas trimester (n = 12)	Sünnitusjärgne periood (6...12 nädalat) (n = 12)
C _{max} , ng/ml	4668 ±1097	5328 ±1631	6659 ±2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ±9597	45 880 ±17 360	56 890 ±26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ±825	2661 ±1269	2851 ±2216
^a n = 11 AUC _{12h} jaoks			
Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast darunaviiri/ritonaviiri annuses 800/100 mg üks kord ööpäevas manustamist viirusvastases raviskeemis raseduse teises ja kolmandas trimestris ning sünnitusjärgses perioodis			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± SD)	Raseduse teine trimester (n = 17)	Raseduse kolmas trimester (n = 15)	Sünnitusjärgne periood (6...12 nädalat) (n = 16)
C _{max} , ng/ml	4964 ±1505	5132 ±1198	7310 ±1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ±16 234	61 112 ±13 790	92 116 ±29 241

C _{min} , ng/ml	1248 ±542	1075 ±594	1473 ±1141
--------------------------	-----------	-----------	------------

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Rottidel läbiviidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg/ööpäevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli väiksemad (AUC – 0,5 korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mööduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kergelt hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kellel esines šokireaktsioon 15. laktatsiooni päeval, ning poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23.–26. päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt suurem 5. kuni 11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Pärast 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottide omaga. Suurenenud kontsentratsioon oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23. kuni 50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi Darunavir Sandoz't koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutada lastel vanuses alla 3 aastat.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati ööpäevased annused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50,

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Krospovidoon (tüüp A) (E1202)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350) (E1521)
Talk (E553b)

600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350) (E1521)
Talk (E553b)
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 18 kuud
Pudel: 30 kuud
Kõlblikkusaeg pärast pudeli avamist: 6 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast pudeli esmast avamist:
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud polüpropüleenist (PP) lastekindla korgiga suletud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelitesse, alumiinium-PVC/PE/PVDC perforeeritud blisterpakenditesse või alumiinium-PVC/PE/PVDC perforeeritud üksikannuselistes blisteritesse.

Pakendi suurused:

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: 480 õhukese polümeerikattega tabletti

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 õhukese polümeerikattega tabletti

600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: 60, 120 (2 x 60), 180 (3 x 60), 240 (4 x 60) õhukese polümeerikattega tabletti

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuseline blister: 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

75 mg: 935117

600 mg: 935317

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.04.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021