

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Sandoz 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Sandoz 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

400 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,258 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

800 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

INN. *Darunavirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranž ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "400" ja teine külg on sile.

Mõõtmed: ligikaudu 17,1 x 8,6 mm

800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumepunane ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "800" ja teine külg on sile.

Mõõtmed: ligikaudu 20,2 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.

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

Darunaviiri võib kasutada sobivas annustamisskeemis HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes:

- ei ole varem retroviirusvastast ravi (RVR) saanud (vt lõik 4.2).
- on RVR-i varem saanud, kuid kellel ei esine darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioone

(DRV-RAM-e), kellel on HIV-1 RNA tase plasmas <100 000 koopiat/ml ning CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$. Otsustades darunaviiri ravi alustamise üle sellistel RVR-i varem saanud patsientidel, tuleb darunaviiri kasutamisel juhinduda genotüübi testimisel saadud tulemustest (vt lõigud 4.2, 4.3, 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 ilma arstiga nõu pidamata.

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

Annustamine

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

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Sandoze tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitavad annustamisskeemid on järgmised:

- RVR-i varem saanud patsientidel, 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 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga. Darunavir Sandoze tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.
- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on soovitatav raviskeem 600 mg kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga. Vt Darunavir Sandoz 75 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

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

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

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

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

Soovitavad annustamisskeemid on järgmised:

- RVR-i varem saanud patsientidel, 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 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas ja koos toiduga (12-aastased või vanemad noorukid). Darunavir Sandoze tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel. Darunavir Sandozega koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on annustamisskeem kirjeldatud Darunavir Sandoze 75 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.

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

Nõuanne seoses vahelejäänud annustega

Juhul kui Darunavir Sandoze ja/või kobitsistaadi või ritonaviiri annus on hilinevad tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud Darunavir Sandoze ja kobitsistaadi või ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima plaanipärast annustamisskeemi.

See juhiv põhineb darunaviiri poolestusajal kobitsistaadi või ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovitataval lõigakuudu 24-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb uus annus Darunavir Sandozt koos kobitsistaadi või 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 kobitsistaadi või 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 darunaviiri/ritonaviiri annust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kobitsistaadi ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nendel patsientidel anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarset sekretsiooni ja võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse mõõdukat suurendamist ning kreatiniini kliirensi mõõdukat vähenemist. Seetõttu võib kreatiniini kliirensi kasutamine neerude eritusmahu hindamiseks olla eksitav. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 70 ml/min, ei tohi seetõttu ravi kobitsistaadiga, kui darunaviiri farmakokineetilise võimendajana, alustada, kui mis tahes koosmanustatava ravim annuse kohandamine sõltub kreatiniini kliirensist: nt emtritsitabiin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipovoksiil.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Darunavir Sandozt ei tohi kasutada lastel

- vanuses alla 3. eluaastat ohutuse tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3) või
- kehakaaluga alla 15 kg, sest annust selles erirühmas ei ole välja selgitatud piisaval arvul patsientidel (vt lõik 5.1).

Darunavir Sandozt koos kobitsistaadiga ei tohi kasutada < 40 kg kaaluvatel 3...11-aastastel lastel, sest kobitsistaadi annust ei ole nendel lastel välja selgitatud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Darunavir Sandoze 400 mg ja 800 mg tabletid ei sobi kasutamiseks selles vanuserühmas. Saadaval on teised ravimvormid, vt darunaviiri 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

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).

Ravi darunaviiri/kobitsistaadiga annuses 800/150 mg raseduse ajal põhjustab darunaviiri väiksemat ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi Daunavir Sandoze/kobitsistaadiga ja naised, kes rasestuvad ravi ajal Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivina võib kaaluda Darunavir Sandoze/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid Darunavir Sandozt koos kobitsistaadi või 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.

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

Kehtib kas ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri korral:

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

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

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

Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviir inhibeerib nende toimeainete, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st, eritumist, mis põhjustab samal ajal manustatavate ravimite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi selliste ravimitega, mille suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega (kehtib darunaviiri puhul, mida on võimendatud ritonaviiri või kobitsistaadiga). 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 dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;
- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegool;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- triasolaam, suukaudne midasolaam (parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõude kohta vt lõik 4.5);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- dabigatran, 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 juhiste kohaselt.

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

Darunavir Sandozt tuleb alati manustada suu kaudu koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb enne ravi alustamist Darunavir Sandozega tutvuda vastavalt kas kobitsistaadi või ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ritonaviiri annuse suurendamine üle lõigus 4.2 ettenähtud annuse ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni. Kobitsistaadi või ritonaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

Darunaviir seondub valdavalt alfa₁-happelise glükoproteiiniga. Selline valguga seondumine on kontsentratsioonist sõltuv, viidates seondumise küllastumisele. Seega ei saa välistada tugevalt alfa₁-happelise glükoproteiiniga 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 ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 3 aastat või kehakaaluga alla 15 kg (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunavir Sandozt/ritonaviiri 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).

Ravi darunaviiri/kobitsistaadiga annuses 800/150 mg üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri väiksemat ekspositsiooni, C_{min} sisaldus väheneb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi sisaldus väheneb ega pruugi anda piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline vähenemine võib põhjustada viroloogilist ebaõnnestumist ja suurendada HIV-

infektsiooni ülekandumise riski emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi Daunavir Sandoze/kobitsistaadiga ja naised, kes rasedustuvad ravi ajal Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivina võib kaaluda Darunavir Sandoze kasutamist koos väikeses annuses ritonaviiriga.

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 (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ning turuletulekujärgse 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 Sandozega koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga tuleb läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste Darunavir Sandoze koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga ravikuude jooksul.

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

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole darunaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on 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). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nende patsientide puhul anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks (vt lõik 4.2).

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

Puuduvad piisavad andmed, et hinnata, kas samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi manustamine on seotud neere mõjutavate kõrvaltoimete suurema tekkeriskiga kui raviskeemid, milles kasutatakse tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude (sh spontaansete nahahematomide ja hemartrooside) sagemist. 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 toime mehhanismi 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 vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassi indeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega 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 halvenemist. 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 vajadusel 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 teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (näiteks Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit); kuid teatatud aeg häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Mitmed koostoimete uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatavast annusest väiksemate annustega. Seetõttu võib mõju samaaegselt manustatavate ravimite toimele olla alahinnatud ja näidustatud on kliiniline jälgimine ravimi ohutuse suhtes. Teavet koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

Farmakokineetilised võimendajad ja samal ajal kasutatavad ravimid

Darunaviiril on sõltuvalt sellest, kas seda on võimendatud ritonaviiri või kobitsistaadiga, erinevad koostoimete profiilid:

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

Efavirensi ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon 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 Darunavir Sandoz 75 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.5).

Darunavir Sandoz 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (võimendajana ritonaviir)

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

Samaaegne darunaviiri ja ritonaviiri manustamine teiste ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib vähendada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensit ning põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri suuremat plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibeerijatega ei ole soovitatav ja vajalik on ettevaatus. Neid koostoimeid on kirjeldatud alljärgnevas koostoimete tabelis (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ravimid, nagu klotrimasool).

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (võimendajana kobitsistaat)

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu ja samaaegne CYP3A indutseerijate manustamine võib seega põhjustada darunaviiri subterapeutilist plasma ekspositsiooni. Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induktsioonile kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir: darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega (nt

liht-naistepuna, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine nõrkade või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, nevirapiin, flutikasoon ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt koostoimete tabelit allpool).

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

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

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

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

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

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

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse 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 suurendada, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimite koosmanustamise tulemusena võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

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

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

Ravimid, mida võib mõjutada kobitsistaadiga võimendatud darunaviir

Ritonaviiriga võimendatud darunaviiri kohta antud soovitusel kehtivad ka kobitsistaadiga võimendatud darunaviirile CYP3A4, CYP2D6, P-glükoproteiini, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide suhtes (vt vastunäidustused ja soovitusel, mis on toodud ülalpool lõigus). 150 mg kobitsistaati manustatuna koos 800 mg darunaviiriga üks kord ööpäevas võimendab darunaviiri farmakokineetilisi parameetreid ritonaviiriga võrreldavalt (vt lõik 5.2).

Erinevalt ritonaviirist ei indutseeri kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või

UGT1A1-e. Täiendava teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. 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). Seetõttu võivad ravimite koosmanustamisest tingitud kõrvaltoimed olla alahinnatud ning vajalik võib olla kliiniline jälgimine ohutuse suhtes.

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise toime võimendamiseks kasutatakse seda koos ritonaviiri või kobitsistaadiga. Seetõttu võib darunaviiril, sõltuvalt sellest, kas seda võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga, olla erinevad soovitusel samal ajal manustatavate ravimite suhtes. Tabelis toodud koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta. Kui ei ole näidatud teisiti, kehtivad samad soovitusel. Täiendava teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Alljärgnevas tabelis on farmakokineetiline võimendaja täpsustatud, kui soovitusel erinevad. Kui soovitusel on Darunavir Sandoze võimendamisel väikeses annuses ritonaviiri või kobitsistaadiga samad, kasutatakse mõistet „võimendatud Darunavir Sandoz”.

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 (%)	Soovitusel 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 vanade farmakokineetiliste andmetega.	Võimendatud Darunavir Sandozt ja dolutegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Võimendatud Darunavir Sandozt ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
<i>Nukleo(s)tüüd-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiini AUC \downarrow 9% didanosine C _{min} ND didanosiini C _{max} \downarrow 16% darunaviiri AUC \leftrightarrow darunaviiri C _{min} \leftrightarrow darunaviiri C _{max} \leftrightarrow	Võimendatud Darunavir Sandozt ja didanosiini võib kasutada annust kohandamata. Didanosiini tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast võimendatud Darunavir Sandoze andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas	tenofoviiri AUC \uparrow 22% tenofoviiri C _{min} \uparrow 37% tenofoviiri C _{max} \uparrow 24% #darunaviiri AUC \uparrow 21%	Võimendatud Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on

	#darunaviiri C_{min} ↑ 24% #darunaviiri C_{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel. Darunavir Sandoz koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4 kui kreatiniini kliirensit kasutatakse tenofoviiridisoproksiili annuse kohandamiseks.
Emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos võimendatud Darunavir Sandozega on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning võimendatud Darunavir Sandoze vahel.	Võimendatud Darunavir Sandoz võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata. Darunavir Sandoz koos kobitsistaadiga vähendab kreatiniini kliirensit. Vt lõik 4.4 kui kreatiniini kliirensit kasutatakse emtritsitabiini või lamivudiini annuse kohandamiseks.
Mittenukleo(s)iid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C_{min} ↑ 17% efavirensi C_{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↑ 13% #darunaviiri C_{min} ↑ 31% #darunaviiri C_{max} ↑ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	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 Sandoz/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4). Samaaegne manustamine koos Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C_{min} ↓ 49% etraviriini C_{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↓ 15% darunaviiri C_{min} ↔ darunaviiri C_{max} ↔	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C_{min} ↑ 47% nevirapiini C_{max} ↑ 18%	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust

	#darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	kohandamata. Samaaegne manustamine koos Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
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} ↔	Võimendatud Darunavir Sandozt võib koos rilpiviiriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma väikest annust ritonaviiri täiendavalt manustamata[†]		
Atasaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasaviiri AUC ↔ atasaviiri C _{min} ↑ 52% atasaviiri C _{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atasaviir: võrreldi atasaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs. atasaviir 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 atasaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	Darunavir Sandoz koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasaviiriga kasutada ilma annust kohandamata. Darunavir Sandozt kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.2).
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C _{min} ↑ 125% 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 Sandoze ja koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas. Darunavir Sandozt kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).
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 kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas.	Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaaviiriga. Darunavir Sandozt kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).

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%‡ lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↑ 13% lopinaviiri C _{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C _{min} ↓ 55% darunaviiri C _{max} ↓ 21%	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravivis. Seega on vastunäidustatud võimendatud Darunavir Sandoze samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	‡ ei baseeru annuse normaliseeritud väärtustel	
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONISTID		
Alfusosiin	Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab Darunavir Sandoz eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsiooni (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud Darunavir Sandoze ning alfusosiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C _{min} ND maraviroki C _{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega	Maraviroki annus manustamisel koos võimendatud Darunavir Sandozega on 150 mg kaks korda ööpäevas.
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A poolt ja seega võib võimendatud Darunavir Sandoz seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel Darunavir Sandozega 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. Võimendatud 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		Võimendatud Darunavir Sandoze 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 võimendatud Darunavir Sandozega ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav algul välja kirjutada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiin AUC ↑ 57% klaritromütsiin C _{min} ↑ 174% klaritromütsiin C _{max} ↑ 26%	Klaritromütsiini kombineerimisel võimendatud Darunavir Sandozega tuleb rakendada ettevaatust.

	<p>#darunaviiri AUC ↓ 13%</p> <p>#darunaviiri C_{min} ↑ 1%</p> <p>#darunaviiri C_{max} ↓ 17%</p> <p>14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel Darunavir Sandoze/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)</p>	<p>Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.</p>
ANTIKOAGULANT/ TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBITOR		
<p>Apiksabaan</p> <p>Edoksabaan</p> <p>Rivaroksabaan</p>	<p>Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoze ja nende antikoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurened antikoagulantide kontsentratsioon, mis võib põhjustada verejooksu riski suurenemist. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)</p>	<p>Võimendatud Darunavir Sandoze kasutamine koos nende antikoagulantidega ei ole soovitatav.</p>
<p>Dabigatraan</p> <p>Tikagreloor</p>	<p>Ei ole uuritud. Samaaegne manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib põhjustada dabigatraani või tikagreloori ekspositsiooni olulist suurenemist.</p>	<p>Võimendatud Darunavir Sandoze samaaegne manustamine koos dabigatraani või tikagrelooriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Klopidogreel</p>	<p>Ei ole uuritud. Klopidogreeli koosmanustamine võimendatud Darunavir Sandozega vähendab eeldatavalt klopidogreeli aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni plasmas, mille tõttu võib väheneda klopidogreeli antikoagulantne toime.</p>	<p>Klopidogreeli koosmanustamine võimendatud Darunavir Sandozega ei ole soovitatav.</p> <p>Soovitatav on kasutada trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, mida CYP inhibeerimine või indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).</p>
<p>Varfariin</p>	<p>Ei ole uuritud. Manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.</p>	<p>Varfariini kombineerimisel võimendatud Darunavir Sandozega soovitatakse jälgida rahvusvahelist standardsuhet (<i>international normalized ratio, INR</i>).</p>
ANTIKONVULSANDID		
<p>Fenobarbitaal</p> <p>Fenütoiin</p>	<p>Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)</p>	<p>Darunavir Sandozt koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega.</p> <p>Nende ravimite kasutamine koos Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Karbamasepiin</p> <p>200 mg kaks korda ööpäevas</p>	<p>karbamasepiini AUC ↑ 45%</p> <p>karbamasepiini C_{min} ↑ 54%</p> <p>karbamasepiini C_{max} ↑ 43%</p> <p>darunaviiri AUC ↔</p> <p>darunaviiri C_{min} ↓ 15%</p> <p>darunaviiri C_{max} ↔</p>	<p>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. Tulemuste alusel võib samaaegse Darunavir Sandoze/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine</p>

		25% kuni 50%. Karbamasepiini kasutamine koos Darunavir Sandoze ja kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoze ja klonasepaami koosmanustamine võib suurendada klonasepaami kontsentratsiooni (CYP3A inhibeerimine).	Võimendatud Darunavir Sandoze ja klonasepaami samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↑ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ Vastupidi Darunavir Sandoze/ritonaviiri andmetele võib Darunavir Sandoz/kobitsistaat suurendada nende antidepressantide plasmakontsentratsioone (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine).	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud Darunavir Sandozega, 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 võimendatud Darunavir Sandozega, jälgida reageerimist antidepressantidele.
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Võimendatud Darunavir Sandoze ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui võimendatud Darunavir Sandozt manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	Ei ole uuritud. Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab koos kobitsistaadiga manustatud Darunavir Sandoz tõenäoliselt metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Patsientide puhul, kes võtavad Darunavir Sandozt koos kobitsistaadiga, on soovitatav hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine. (ei kehti, kui Darunavir Sandozt manustatakse koos ritonaviiriga)
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) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suureneada või väheneda, kui seda manustatakse koos Darunavir Sandoze ja kobitsistaadiga. (CYP450 ensüümide inhibeerimine)	Vorikonasooli ei tohi kombineerida võimendatud Darunavir Sandozega, välja arvatud juhul, kui kahju/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.

Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool	Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoz võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsiooni ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool 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 võimendatud Darunavir Sandozega võib suurendada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmal. Darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alus)	
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibitsioon)	Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi võimendatud Darunavir Sandozega, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiini ravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja võimendatud Darunavir Sandoze kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	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} ↔	Võimendatud 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 vähendada ekspositsiooni suurendada, tõstes teiste koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini ja võimendatud Darunavir Sandoze kombinatsioon ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon võimendatud Darunavir Sandozega 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)	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

	<p>Koostoitmete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis Darunavir Sandoze/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-desatsetüül-metaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad.</p> <p>(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.</p>	<p>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 suurenenu 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.</p> <p>Darunavir Sandoze ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav.</p>
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
<p>Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin</p> <p>Everoliimus Irinotekaan</p>	<p>Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud Darunavir Sandoz nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Nende ravimite kontsentratsioonid võivad võimendatud Darunavir Sandozega samaaegsel manustamisel suurenda ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest võimendatud Darunavir Sandozega, on vajalik ettevaatus.</p> <p>Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja võimendatud Darunavir Sandoze kasutamine ei ole soovitatav.</p>
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
<p>Kvetiapiin</p>	<p>Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoz suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Võimendatud Darunavir Sandoze ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).</p>
<p>Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin</p> <p>Lurasidoon Pimosiid Sertindool</p>	<p>Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoz suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)</p>	<p>Võimendatud Darunavir Sandozega samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine.</p> <p>Võimendatud Darunavir Sandoze ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
BEETABLOKAATORID		
<p>Karvedilool</p>	<p>Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab</p>	<p>Võimendatud Darunavir Sandoze ja</p>

Metoprolol Timolool	võimendatud Darunavir Sandoz nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioonide. (CYP2D6 inhibeerimine)	beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võimendatud Darunavir Sandoz võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos võimendatud Darunavir Sandozega 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 sisaldus vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni 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 võimendatud Darunavir Sandozega, mis võib põhjustada kortisooli kontsentratsiooni vähenemist seerumis.	Võimendatud Darunavir Sandoze 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 tekkeriski. Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab riske, ja sellisel juhul tuleb patsiendi jälgida kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Kaaluda tuleb vähem CYP3A metabolismist sõltuvate kortikosteroidide, nt beklometasooni intranasaalset või inhaleerimisel kasutamist, eriti pikaajalise kasutamise korral.
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis võimendatud Darunavir Sandozega.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP3A induksioon)	Samaaegsel manustamisel Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes. Darunavir Sandoze ja kobitsistaadi manustamine koos bosentaaniga ei ole soovitatav.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIID VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Võimendatud Darunavir Sandoz võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Võimendatud Darunavir Sandoze ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib	Võimendatud Darunavir Sandoze ja

	võimendatud Darunavir Sandoz suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni (P-gp, BCRP ja/või OATPB1/3 inhibeerimine).	glekapreviiri/pibrentasviiri koosmanustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Liht-naistepuna vähendab eeldatavasti darunaviiri või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsiooni. (CYP450 induktsioon)	Võimendatud Darunavir Sandoz 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 suurened. 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 manustatakse koos võimendatud Darunavir Sandozega. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiaid, sealhulgas rabdomüolüüsi. Võimendatud Darunavir Sandoze samaaegne kasutamine koos lovastatiini ja 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 atorvastatiin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatiin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatiin C _{min} ND ^Ω ^Ω koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800 mg/ 150 mg	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos võimendatud Darunavir Sandozega, 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 võimendatud Darunavir Sandoze manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal rosuvastatiin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatiin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatiin C _{min} ND [§] [§] koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800 mg/ 150 mg	Kui on vajalik rosuvastatiini ja võimendatud Darunavir Sandoze koosmanustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime 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} ↔	Võimendatud Darunavir Sandoz võib manustada koos H ₂ -retseptorite

	#darunaviiri C _{max} ↔	antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos võimendatud Darunavir Sandozega suureneb nende immunosupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibeerimine)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Võimendatud Darunavir Sandoze ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos võimendatud Darunavir Sandozega ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55...150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24% Vastupidi võib Darunavir Sandoz/kobitsistaat suurendada metadooni plasmakontsentratsioone (vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtte)	Võimendatud Darunavir Sandozega koosmanustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni annuse kohandamine. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutada 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, kui seda manustatakse koos võimendatud Darunavir Sandozega, ei pruugi olla vajalik, 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 KONTRATSEPTIIDID		
Drospirenoon Etüüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	drospirenoon AUC ↑ 58% ^ε drospirenoon C _{min} ND ^ε drospirenoon C _{max} ↑ 15% ^ε etüüülöstradiool AUC ↓ 30% ^ε etüüülöstradiool C _{min} ND ^ε etüüülöstradiool C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε koos darunaviiri/kobitsistaadiga	Kui Darunavir Sandoz manustatakse koos drospirenooni sisaldavate ravimitega, on hüperkaleemia riski tõttu soovitatav kliiniline jälgimine.
Etüüülöstradiool Noretindroon 35 mikrogrammi/1 mg üks kord ööpäevas	etüüülöstradiooli AUC ↓ 44% ^β etüüülöstradiooli C _{min} ↓ 62% ^β etüüülöstradiooli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Östrogenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos võimendatud Darunavir Sandozega on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogene hormoonasendusravi

		eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoimete uuringus [#] täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordisel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordisel manustamisel koos Darunavir Sandoze ja väikeses annuses ritonaviiriga.	Avanafiili ja võimendatud Darunavir Sandoze samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ereksioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samal ajal koos võimendatud Darunavir Sandozega. Kui on näidustatud võimendatud Darunavir Sandoze 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 võimendatud Darunavir Sandozega suurendada sildenafili või tadalafili kontsentratsiooni plasmas. (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafilit ohutut ja efektiivset annust manustamiseks koos võimendatud Darunavir Sandozega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpotensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafilit samal ajal võimendatud Darunavir Sandozega.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud Darunavir Sandoz võib manustada koos prootonpumba inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Kloorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A poolt. Manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni olulist suurenemist.	Võimendatud Darunavir Sandoze ja nende rahustite/uinutite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väiksema annuse kasutamist.
Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem	Midasolaami parenteraalne manustamine koos võimendatud Darunavir Sandozega võib põhjustada selle bensodiasepiini	Võimendatud Darunavir Sandoze manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma

Midasolaam (suukaudne) Triasolaam	kontsentratsiooni olulist suurenemist. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmasisalduse suurenemisele.	intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja asjakohase meditsiinilise abi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus. Võimendatud Darunavir Sandoze manustamine triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI 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 annuse vähendamise.

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

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

‡ Uuring viidi läbi 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 otsest 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.

Ravi darunaviiri/kobitsistaadiga annuses 800 mg/150 mg raseduse ajal põhjustab darunaviiri väiksemat ekspositsiooni (vt lõik 5.2), mis võib olla seotud ravi ebaõnnestumise ja HIV-infektsiooni emalt lapsele ülekandumise riski suurenemisega. Raseduse ajal ei tohi alustada ravi Daunavir Sandoze/kobitsistaadiga ja naised, kes rasestuvad ravi ajal Darunavir Sandoze/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbiviidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning 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 kobitsistaadi või ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Samas on mõnedel Darunavir Sandozt ja kobitsistaati või 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 Sandoze/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, trombotsütoopenia, osteonekroos, kõhulahtisus, hepatiit ja pürektsia.

96. uuringunädalal tehtud analüüsidest 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 analüüsidest 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.

III faasi darunaviiri/kobitsistaadi kliinilises uuringus GS-US-216-130 (N = 313 varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud isikut) koges 66,5% isikutest vähemalt ühte kõrvaltoimet. Ravi keskmine kestus oli 58,4 nädalat. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Tõsised kõrvaltoimed on diabeet, (ravim)ülitundlikkus, immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, lööve ja oksendamine. Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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 esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	trombotsütoopenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom,

	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	hüpötüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse 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, polüdüpsia, 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, hüpoesteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mäluhäjatus, 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>Südame häired</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, gastroösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, rõhatused, oraalne düsesteesia

harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erütem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erütem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
teadmata	toksiline epidermaalne nekroolüüs, 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, proteiinuuria, 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

Darunaviiri/kobitsistaadiga esinevad kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Esinemissagedus	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
aeg-ajalt	immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	

sage	anoreksia, diabeet, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
sage	ebanormaalsed unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhuvalu, pingetunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	äge pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
väga sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve, generaliseerunud lööve ning allergiline dermatiit)
sage	angioödeem, sügelus, urtikaaria
harv	ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
teadmata	toksiline epidermaalnekrolüüs *, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
sage	müalgia
aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
sage	väsimus
aeg-ajalt	asteenia
<i>Uuringud</i>	
sage	kreatiniinisalduse suurenemine veres

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

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

Raltegraviiri kliinilise arendusprogrammi käigus täheldati kliinilistes uuringutes varem ravi saanud

patsientidel vaatamata põhjuslikule seosele löövet sagedamini darunaviiri/ritonaviiri+ raltegraviiri sisaldavate raviskeemide korral võrreldes nendega, mis sisaldasid ainult darunaviiri/ritonaviiri ilma raltegraviirit või ainult raltegraviiri ilma darunaviiri/ritonaviirit. 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 (CPK) aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse NRTI-dega.

On teatatud osteonekroosi juhtudest, seda eeskätt vastavate riskifaktoritega, kauglearenenud 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 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 ilmneda 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

Darunaviiri koos ritonaviiriga 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.

Darunaviiri ohutust manustatuna koos kobitsistaadiga hinnati vähemalt 40 kg kaaluvatel 12...<18-aastastel lastel kliinilises uuringus GS-US-216-0128 (varem ravi saanud, virooloogilise supressiooniga, N = 7). Ohutusanalüüs selles noorukite uuringus ei tuvastanud uusi ohutusega seotud riske lastel võrreldes teadaoleva darunaviiri ja kobitsistaadi ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

Darunaviiri ja sellega koos manustatavat ritonaviiri (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kasutanud 1968 eelnevalt ravitud patsiendi hulgas oli C- või B-hepatiiti nakatunuid 236. Hepatiiti nakatunud patsientide puhul oli maksa transaminaaside sisalduse suurenemine ravi käigus tõenäolisem kui neil,

kes ei põdenud kroonilist viirushepatiiti (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9. Üleannustamine

Darunaviiri ja koos sellega manustatava kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri 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 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 lõhustumist 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 paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide suhtes *in vitro* viirusvastane toime; EC_{50} väärtused jäävad vahemikku <0,1...4,3 nM.

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

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi 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 darunaviiri manustamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga väheneb, kui ravieelselt esines 3 või enam RAM-i (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L või M, T74P, L76V, I84V ja L89V) või kui need mutatsioonid kujunesid ravi jooksul.

Ravieelse darunaviiri EC₅₀ suurenevat muutust kordades (*fold change*, FC) seostati virooloogilise 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 virooloogiline 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 kombinatsiooniga.

Allolevas tabelis on näidatud HIV-1 proteaasi mutatsioonide arenemine ja tundlikkuse kadu PI-de suhtes virooloogilise 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
Virooloogiliste ebaõnnestumiste kogu arv ^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%)
Virooloogilise 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
Virooloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA loetelud

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

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

^a Virooloogiline ebaõnnestumine on defineeritud kui mitte kunagi, allasurutud: kinnitatud HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine algtasemest ja ≥ 50 koopiat/ml 8. nädalaks; tagasilööb: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml millele järgneb kinnitatud HIV-1 RNA kuni ≥ 400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine nadiirist; katkestamised HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml viimasel külastusel

^b IAS-USA loetelud

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

Ristuv resistentsus

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

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

Kliinilised tulemused

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

Täiskasvanud patsiendid

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

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimane edasikantud arvestuslik väärtus

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittedaanud patsientidel

Tõendid üks kord ööpäevas võetava darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg tõhususe kohta põhinevad analüüsil, mis teostati 192 nädala andmete põhjal, mis pärinevad randomiseeritud, kontrollitud, avatud III faasi ARTEMIS-uuringust, kus osalevad retroviirusvastast ravi varem mittedaanud HIV-1 nakkusega patsiendid ja kus võrreldakse üks kord ööpäevas võetavat darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg ööpäevase annusega (mida manustatakse ööpäevas kas ühes või kahes osas). Mõlemas raviharus kasutati fikseeritud foonravina üks kord ööpäevas 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja üks kord ööpäevas 200 mg emtritsitabiini.

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

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

^a Andmed põhinevad 48 nädala analüüsil

^b Andmed põhinevad 96 nädala analüüsil

^c Arvestuslikud väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

- ^d Ravivastuse % erinevuse normaalse lähendamise põhjal
^e Mittelõpetanu on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: ravi enneaegselt lõpetanud patsientide puhul muutus = 0

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

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

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

Tulemusnäitajad	ODIN		Ravi erinevus (95% erinevuse CI)
	Darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	Darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/ml) <100 000			
$\geq 100 000$	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga (x 10 ⁶ /l)	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
≥ 100			
<100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
HIV-1 kladiga	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Tüüp B			
Tüüp AE	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp C	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Muud ^c	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
keskmise CD4+ rakkude arvu muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- ^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile
^d Ravivastuse % erinevuse normaalse lähendamise 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 viroloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli <50 koopiat/ml; darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annuse kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on $\geq 100 000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on

<100 raku x 10⁶/l (vt lõigud 4.2 ka 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B.

Lapsed

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

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

Avatud II/III faasi uuringus GS-US-216-0128 hinnati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi (manustatud eraldi tablettidena) ning vähemalt kahe nukleosiidi pöördranskriptaasi inhibiitori efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat seitsmel HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud viroloogilise supressiooniga vähemalt 40 kg kaaluval noorukil. Patsiendid said stabiilset retroviirusvastast ravi (vähemalt 3 kuud) darunaviiri, ritonaviiri ning kahe nukleosiidi pöördranskriptaasi inhibiitoriga. Patsientidel vahetati ritonaviir 150 mg kobitsistaadi vastu üks kord ööpäevas ning jätkati ravi darunaviiri (N = 7) ja kahe nukleosiidi pöördranskriptaasi inhibiitoriga.

Viroloogiline tulemus RVR-i varem saanud viroloogilise supressiooniga noorukitel 48. nädalal	
GS-US-216-0128	
Tulemus 48. nädalal	Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetketõmmise lähenemise kohaselt	85,7% (6)
CD4+ rakkude mediaani protsentuaalne muutus algtasemest ^a	-6,1%
CD4+ rakkude arvu mediaani muutus algtasemest ^a	-342 raku/mm ³

^a Imputatsiooni puudus (täheleandud andmed)

RVR-i varem saanud täiskasvanutel ja lastel läbi viidud kliiniliste uuringute täiendavad tulemused on leitavad darunaviiri 75 mg, 150 mg, 300 mg või 600 mg tablettide ja 100 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtetes.

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

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

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

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub darunaviir kiiresti. Darunaviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul 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 kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb darunaviiri tablette võtta koos kobitsistaadi või 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 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 mittedaanud lapsel 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 tase on <100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3 kuni <6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 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 annustamisskeemi kas RVR-i varem mittedaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on <100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsitaadi farmakokineetikat lastel hinnati seitsmel 12...<18-aastaselt vähemalt 40 kg kaaluval noorukil uuringus GS-US-216-0128. Noorukite ekspositsiooni (AUC_{tau}) geomeetriline mediaan oli darunaviiri puhul sarnane ja suurenes kobitsistaadi puhul 19%, võrreldes ekspositsiooniga, mis saadi täiskasvanutel, kellele manustati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi uuringus GS-US-216-0130. Kobitsistaadi puhul tuvastatud erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

	Täiskasvanud uuringus GS-US-216-0130, nädal 24 (referents)^a keskmine (% CV) GLSM	Noorukid uuringus GS-US-216-0128, päev 10 (test)^b keskmine (% CV) GLSM	GLSM-i suhe (90% CI) (test/referents)
N	60 ^c	7	
Darunaviiri FK parameeter			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79...1,26)

C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83...1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34...1,48)
Kobitsistaadi FK parameeter			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95...1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00...1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51...3,22)

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

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

^c N = 95 AUC_{tau} ja C_{tau} jaoks

^d Uuringus GS-US-216-0128 kasutati AUC_{tau} ja C_{tau} hindamiseks annuse eelset kontsentratsiooni (0 tundi) 24 tunni kontsentratsiooni asendajana

^e N = 57 ja N = 5 C_{tau} GKSM-i jaoks vastavalt uuringutes GS-US-216-0130 ja GS-US-216-0128.

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 (kreatiini 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 ilmnes, et darunaviiri plasmakontsentratsiooni olid sarnased tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuna sidumata darunaviiri kontsentratsioon oli vastavalt 55% (Child-Pugh' klass A) ja 100% (Child-Pugh' klass B) kõrgem ja kuna selle suurenemise kliiniline tähtsus on teadmata, siis seetõttu tuleks darunaviiri kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustuse mõju darunaviiri farmakokineetikale ei ole veel uuritud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

Ravi darunaviiri/kobitsistaadiga annuses 800/150 mg üks kord ööpäevas raseduse ajal põhjustab darunaviiri väiksemat ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviiri/kobitsistaadi, olid keskmised isikutevahelised totaalse darunaviiri C_{max}, AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid totaalse darunaviiri C_{max}, AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Ka ravimi seondumata fraktsiooni osakaal vähenes oluliselt, sealhulgas C_{min} sisalduse ligikaudu 90% vähenemine. Selle väikese ekspositsiooni peamiseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tõttu (vt allpool).

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast darunaviiri/kobitsistaadi annuses 800/150 mg üks kord ööpäevas manustamist viirusevastases raviskeemis raseduse teises ja kolmandas trimestris ja sünnitusjärgses perioodis

Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± SD)	Raseduse teine trimester (n = 7)	Raseduse kolmas trimester (n = 6)	Sünnitusjärgne periood (6...12 nädalat) (n = 6)
C _{max} , ng/ml	4340 ±1616	4910 ±970	7918 ±2199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47 293 ±19 058	47 991 ±9879	99 613 ±34 862
C _{min} , ng/ml	168 ±149	184 ±99	1538 ±1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal väiksem, mis võib põhjustada suboptimaalset darunaviiri võimendamist. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max}, AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt

50%, 63% ja 83% madalamad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 27%, 49% ja 83% 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 ilmsid ainult darunaviiri ravi piiratud toimed. Näriilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäärme. Tähdeldati erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja pikenemisega.

Muutusi tähdeldati maksas (hepatotsüütide hüpertroofia, vakuolisatsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) ja kilpnäärmes (follikulaarne hüpertroofia). Võrreldes ainult darunaviiri manustamisega, ilmsid 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 tähdeldatud 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 väiksemad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mõõduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, 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, tähdeldati 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 tähdeldatud 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 darunaviiri koos väikese annuse 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 tähdeldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse suurenemist. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Näriilistel tähdeldatud 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 räni (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polü(vinüülalkohol) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350) (E1521)
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 2 aastat

Pudelid: 30 kuud

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister

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 perforatsiooniga blisterpakenditesse või alumiinium-PVC/PE/PVDC perforatsiooniga üksikannuselistes blisterpakenditesse.

Pakendi suurused:

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: 60, 120 (2x60) õhukese polümeerikattega tabletti

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

Üksikannuseline blister: 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: 30, 60 (2x30), 90 (3x30), 120 (4x30), 240 (8x30) õhukese polümeerikattega tabletti

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

Üksikannuseline blister: 30 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

400 mg: 935217

800 mg: 935417

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