

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg darunaviiria (etanolaattina).

PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg darunaviiria (etanolaattina).

PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg darunaviiria (etanolaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää enintään 2,750 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen kapselinmuotoinen 9,2 mm:n pituinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”75” ja toisella puolella ”TMC”.

PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen soikea 13,7 mm:n pituinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”150” ja toisella puolella ”TMC”.

PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Soikea oranssi 21,1 mm:n pituinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”600MG” ja toisella puolella ”TMC”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg -tabletteja voidaan käyttää sopivan annoksen muodostamiseen (ks. kohta 4.2):

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

Jos potilaalle harkitaan PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, potilaan hoitohistoriaa ja eri HIV-lääkkeisiin liittyviä mutaatioprofiileja on pohdittava perusteellisesti. Potilaan

hoitohistorian ja (mahdollisuuksien mukaan) geno- tai fenotyyppaukseen perustuvan resistenssimäärityksen on ohjattava PREZISTA-valmisteen käyttöä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

PREZISTA-valmistetta on saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät kykene nielemään PREZISTA-tabletteja (ks. PREZISTA-oraalisuspension valmisteyhteenvedo).

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneet aikuiset potilaat

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

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

Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa

Katso tällaisten potilaiden annossuositukset 400 mg:n ja 800 mg:n PREZISTA-tablettien valmisteyhteenvedosta.

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

Seuraavassa taulukossa esitetään PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin painoon perustuva annostus pediatrisille potilaille.

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

^a ritonaviirioraaliliuos: 80 mg/ml

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

Yleensä suositellaan PREZISTA-valmistetta kahdesti päivässä ritonaviiriannoksen kanssa ruokailun yhteydessä.

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

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

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

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

^a ritonaviiri-oraaliliuos: 80 mg/ml

Antiretroviruslääkitystä aiemmin saaneille pediatriisille potilaille suositellaan tekemään HIV-genotyypitestausta. Jos HIV-genotyypitestausta ei ole mahdollista, PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmä suositellaan ottamaan kerran vuorokaudessa, jos pediatriinen potilas ei ole aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä, ja lääkitys suositellaan ottamaan kahdesti vuorokaudessa, jos pediatriinen potilas on aiemmin saanut HIV-proteaasin estäjiä.

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

Ohjeet, jos annos unohtuu

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin painonmukaiset annostukset on esitetty edellä olevissa taulukoissa.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

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

- tikagrelori (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Darunaviiri sitoutuu ensisijaisesti happamaan α_1 -glykoproteiiniin. Tähän proteiiniin sitoutuminen riippuu lääkeaineen pitoisuudesta, mikä viittaa sitoutumisen saturaantumiseen. Tästä syystä ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että darunaviiri syrjäyttäisi proteiineista happamaan α_1 -glykoproteiiniin voimakkaasti sitoutuvia lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

Antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneet potilaat – annostus kerran vuorokaudessa

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

Pediatriset potilaat

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

Raskaus

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

Iäkkäät potilaat

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

Vaikeat ihoreaktiot

Darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoon kliinisen kehitysvaiheen ($n = 3063$) aikana 0,4 %:lla potilaista raportoitiin vaikeita ihoreaktioita, joihin saattaa liittyä kuumetta ja/tai kohonneita transaminaasiarvoja. Lääkeaineihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää raportoitiin harvoin ($< 0,1\%$), ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysia ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia. Jos potilaalle ilmaantuu vaikeaan ihoreaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, PREZISTA-hoito on keskeytettävä välittömästi. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä

huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun haavaumia, sidekalvotulehdusta, hepatiittia ja/tai eosinofiliaa.

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

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

Maksatoksisuus

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

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

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

Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hemofiliapotilaat

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Osteonekroosi

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

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (immuunireaktivaatio-oireyhtymä)

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

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

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

PREZISTA 75 mg, 150 mg ja 600 mg -tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Lääkevalmisteet, joihin ritonaviirilla tehostettu darunaviiri saattaa vaikuttaa

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

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

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

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

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

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

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

Darunaviiri-/ritonaviirialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

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

Yhteisvaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa kuvataan PREZISTA-valmisteiden ja ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksia antiretroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kanssa. Kunkin farmakokineettisen muuttujan osalta nuolen suunta määräytyy sen mukaan onko geometrinen

keskiarvo 90 %:n luottamusvälillä vaihteluvälin 80–125 % sisäpuolella (↔), alapuolella (↓) vai yläpuolella (↑) (ei tutkittu ”ND”).

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

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

YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA		
Esimerkkejä lääkevalmisteista terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Suosituksset samanaikaiseen käyttöön liittyen
HIV-ANTIRETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>HIV-integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	dolutegraviiri AUC ↓ 22 % dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38 % dolutegraviiri C _{max} ↓ 11 % darunaviiri ↔* * Tutkimusten ristikkäisvertailu aiempiin farmakokineettisiin tietoihin	Dolutegraviiria voidaan käyttää PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Raltegraviiri	Jotkut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että raltegraviiri saattaa hieman pienentää darunaviiripitoisuutta plasmassa.	Raltegraviirin vaikutus plasman darunaviiripitoisuuteen ei tällä hetkellä näytä olevan kliinisesti merkityksellinen. PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin ja raltegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista.
Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)		
Didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiiini AUC ↓ 9 % didanosiiini C _{min} ND didanosiiini C _{max} ↓ 16 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin ja didanosiiinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annoksen muuttamista. Didanosiiini annetaan tyhjiin mahaan ja siksi se pitää antaa tuntia ennen ruoan kanssa otettavan PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän antamista tai 2 tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa [‡]	tenofoviiri AUC ↑ 22 % tenofoviiri C _{min} ↑ 37 % tenofoviiri C _{max} ↑ 24 % #darunaviiri AUC ↑ 21 % #darunaviiri C _{min} ↑ 24 % #darunaviiri C _{max} ↑ 16 % (tenofoviiri ↑, mikä johtuu vaikutuksesta MDR-1-kuljetukseen munuaistubuluksissa)	Munuaistoiminnan seuranta voi olla tarpeen, jos PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä tenofoviiridisoproksiilin kanssa, etenkin, jos potilaalla on systeeminen perussairaus tai munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoksisia valmisteita.

Emtrisitabiini/ tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi ↔ Tenofoviiri ↑	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävän yhdistelmävalmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Abakaviiri Emtrisitabiini Lamivudiini Stavudiini Tsidovudiini	Ei tutkittu. Muut nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeet (NRTI-lääkkeet; tsidovudiini, emtrisitabiini, stavudiini, lamivudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Abakaviirin metabolia taas ei ole CYP450-välitteinen. Tästä syystä näillä lääkeaineilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annoksen muuttamista.
<i>Ei-nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirensi 600 mg kerran vuorokaudessa	efavirensi AUC ↑ 21 % efavirensi C _{min} ↑ 17 % efavirensi C _{max} ↑ 15 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C _{min} ↓ 31 % #darunaviiri C _{max} ↓ 15 % (efavirensi ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta) (darunaviiri ↓ CYP3A:n induktion vaikutuksesta)	Kliininen seuranta suurentuneen efavirensialtistuksen aiheuttaman keskushermostotoksisuuden varalta voi olla tarpeen, jos PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä efavirensin kanssa. Efavirensin käyttö yhdistelmänä kerran vuorokaudessa otettavan PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin (800 mg/100 mg) yhdistelmän kanssa saattaa johtaa optimaalista pienempään darunaviirin alimpaan pitoisuuteen (C _{min}). Jos efavirensin käyttö yhdistelmänä PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa on välttämätöntä, on käytettävä kahdesti vuorokaudessa otettavaa 600 mg:n PREZISTA-annosta ja 100 mg:n ritonaviiriannosta (ks. kohta 4.4).
Etraviriini 100 mg kahdesti vuorokaudessa	etraviriini AUC ↓ 37 % etraviriini C _{min} ↓ 49 % etraviriini C _{max} ↓ 32 % darunaviiri AUC ↑ 15 % darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ja etraviriinia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa voidaan käyttää yhdessä, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	nevirapiini AUC ↑ 27 % nevirapiini C _{min} ↑ 47 % nevirapiini C _{max} ↑ 18 % #darunaviiri: pitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa. (nevirapiini ↑ CYP3A:n toiminnan estymisen vaikutuksesta)	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä nevirapiinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.

Rilpiviriini 150 mg kerran vuorokaudessa	rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C _{min} ↑ 178 % rilpiviriini C _{max} ↑ 79 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11 % darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä rilpiviriinin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
<i>HIV-proteaasin estäjät - ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta[†]</i>		
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa	atatsanaviiri AUC ↔ atatsanaviiri C _{min} ↑ 52 % atatsanaviiri C _{max} ↓ 11 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atatsanaviiri: atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (300/100 mg kerran vuorokaudessa) verrattiin atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) käyttöön yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa. Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä atatsanaviirin (300 mg kerran vuorokaudessa) kanssa.	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin kanssa, eikä annosmuutoksiin ole tarvetta.
Indinaviiri 800 mg kahdesti vuorokaudessa	indinaviiri AUC ↑ 23 % indinaviiri C _{min} ↑ 125 % indinaviiri C _{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24 % #darunaviiri C _{min} ↑ 44 % #darunaviiri C _{max} ↑ 11 % Indinaviiri: indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (800/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin indinaviirin, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmään (800/400/100 mg kahdesti vuorokaudessa). Darunaviiri: darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttöön yhdessä indinaviirin (800 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa.	Jos PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä indinaviirin kanssa, indinaviirin vuorokausiannosta voidaan joutua pienentämään tasolta 800 mg kahdesti vuorokaudessa tasolle 600 mg kahdesti vuorokaudessa, jos siedettävyysoongelmia esiintyy.

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

RYTMIHÄIRIÖ- JA SEPELVALTIMOTAUTILÄÄKKEET		
Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systeeminen) Meksiletiini Propafenoni Amiodaroni Bepridiili Dronedaroni Ivabradiini Kinidiini Ranolatsiini	Ei tutkittu. PREZISTA oletettavasti suurentaa näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n estyminen)	Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista, kun näitä rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö amiodaronin, bepridiilin, dronedaronin, ivabradiinin, kinidiinin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos	digoksiini AUC ↑ 61 % digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29 % (digoksiini ↑ todennäköisesti P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Digoksiinin terapeuttinen leveys on pieni, joten on suositeltavaa, että darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saaville potilaille määrätään aluksi mahdollisimman pieni digoksiiniannos, jos heille määrätään lainkaan digoksiinia. Digoksiiniannos pitää titrata varovasti halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi ja potilaan kliinistä yleistilaa tulee samanaikaisesti arvioida.
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	klaritromysiini AUC ↑ 57 % klaritromysiini C _{min} ↑ 174 % klaritromysiini C _{max} ↑ 26 % #darunaviiri AUC ↓ 13 % #darunaviiri C _{min} ↑ 1 % #darunaviiri C _{max} ↓ 17 % 14-OH-klaritromysiinin pitoisuudet eivät olleet mitattavissa, kun sitä käytettiin yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (klaritromysiini ↑ CYP3A:n ja mahdollisen P-glykoproteiinin toiminnan estymisen vaikutuksesta)	Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinia käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Ks. klaritromysiinin suositeltu annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille klaritromysiinin valmisteyhteenvedosta.
ANTIKOAGULANTIT/ANTITROMBOOTTISET LÄÄKKEET		
Apiksabaani Rivaroksabaani	Ei tutkittu. Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen samanaikainen käyttö näiden antikoagulanttien kanssa saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuuksia. (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen)	Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen käyttöä yhdessä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvan ja P-gp:n kuljettaman suoran antikoagulantin kanssa ei suositella, sillä se saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

Dabigatraanieteksilähti Edoksabaani	dabigatraanieteksilähti (150 mg): <u>darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän</u> (800/100 mg) kerta-annos: dabigatraani AUC ↑ 72 % dabigatraani C _{max} ↑ 64 % <u>darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä</u> (800/100 mg) kerran vuorokaudessa: dabigatraani AUC ↑ 18 % dabigatraani C _{max} ↑ 22 %	Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä: Kliinistä seuranta ja/tai suoran antikoagulantin annoksen pienentämistä pitää harkita, kun PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suoraa antikoagulantia, mukaan lukien dabigatraanieteksilähtiä ja edoksabaania.
Tikagrelori	Tehostetun PREZISTA-valmisteen ja tikagrelorin samanaikainen käyttö saattaa teoreettisen arvion perusteella suurentaa tikagreloripitoisuutta (CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin toiminnan estyminen).	Tehostetun PREZISTA-valmisteen ja tikagrelorin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Klopidogreeli	Ei tutkittu. Klopidogreelin samanaikainen käyttö tehostetun PREZISTA-valmisteen kanssa oletettavasti pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa vähentää klopidogreelin antitromboottista vaikutusta.	Klopidogreelin ja tehostetun PREZISTA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Muiden sellaisten antitromboottisten lääkkeiden, joihin CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli), käyttö on suositeltavaa.
Varfariini	Ei tutkittu. Varfariinin pitoisuudet saattavat muuttua, jos sitä käytetään yhdessä darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.	INR-arvojen seuranta suositellaan, jos varfariinia käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Fenobarbitaalin ja fenytoiinin odotetaan alentavan darunaviirin ja sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuuksia plasmassa. (CYP450-entsyymien toiminnan induktio)	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää ei pidä käyttää yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.
Karbamatsepiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa	karbamatsepiini AUC ↑ 45 % karbamatsepiini C _{min} ↑ 54 % karbamatsepiini C _{max} ↑ 43 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15 % darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmäannoksen muuttamista ei suositella. Jos PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän käyttö samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa on tarpeen, potilaita pitää seurata mahdollisten karbamatsepiinin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Karbamatsepiinipitoisuuksia pitää seurata ja karbamatsepiiniannosta titrata, kunnes potilaalla saavutetaan riittävä vaste. Löydösten perusteella karbamatsepiiniannosta voidaan joutua pienentämään 25–50 %:lla, kun sitä käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
Klonatsepaami	Ei tutkittu. Tehostetun PREZISTA- valmisteen samanaikainen käyttö klonatsepaamin kanssa saattaa suurentaa klonatsepaamin pitoisuuksia. (CYP3A:n estyminen)	Jos klonatsepaamia käytetään yhdessä tehostetun PREZISTA- valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa.

MASENNUSLÄÄKKEET		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	paroksetiini AUC ↓ 39 % paroksetiini C _{min} ↓ 37 % paroksetiini C _{max} ↓ 36 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Jos masennuslääkkeitä käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, masennuslääkeannos suositellaan titraamaan masennuslääkkeestä saatavan vasteen kliinisen arvion perusteella. Jos näitä masennuslääkkeitä vakioannoksina käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä, masennuslääkkeestä saatavaa vastetta pitää seurata.
Sertraliini 50 mg kerran vuorokaudessa	sertraliini AUC ↓ 49 % sertraliini C _{min} ↓ 49 % sertraliini C _{max} ↓ 44 % #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6 % #darunaviiri C _{max} ↔	
Amitriptyliini Desipramiini Imipramiini Nortriptyliini Tratsodoni	Näiden masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saattaa suurentaa masennuslääkepitoisuuksia. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Jos näitä masennuslääkkeitä käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa, ja masennuslääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.
ANTIEMEETTISET LÄÄKKEET		
Domperidoni	Ei tutkittu.	Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen ja domperidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
SIENILÄÄKKEET		
Vorikonatsoli	Ei tutkittu. Ritonaviiri voi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia. (CYP450:n induktio)	Vorikonatsolia ei pidä käyttää yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, ellei sen käyttö ole riski- ja hyötyarvioinnin valossa perusteltua.
Flukonatsoli Isavukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. PREZISTA saattaa suurentaa sienilääkepitoisuuksia plasmassa, ja posakonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli saattavat suurentaa darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n ja P-gp:n estyminen)	Varovaisuutta on syytä noudattaa, ja kliininen seuranta on suositeltavaa. Jos valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, itrakonatsoliannos ei saa olla yli 200 mg/vrk.
Klotrimatsoli	Ei tutkittu. Klotrimatsolin systeeminen käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa darunaviiri- ja/tai klotrimatsolipitoisuuksia plasmassa. darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33 % (perustuu populaatiofarmakokineettiseen malliin).	
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	Ei tutkittu. Kolkisiinin käyttö samanaikaisesti darunaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa altistusta kolkisiinille. (CYP3A:n ja/tai P-gp:n estyminen)	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on normaali ja PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti on tarpeen. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, kolkisiinin samanaikainen käyttö PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

MALARIALÄÄKKEET		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	artemeetteri AUC ↓ 16 % artemeetteri C _{min} ↔ artemeetteri C _{max} ↓ 18 % dihydroartemisiniini AUC ↓ 18 % dihydroartemisiniini C _{min} ↔ dihydroartemisiniini C _{max} ↓ 18 % lumefantriini AUC ↑ 175 % lumefantriini C _{min} ↑ 126 % lumefantriini C _{max} ↑ 65 % darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 13 % darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteen ja artemeetterin/lumefantriinin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia, mutta yhdistelmän käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska lumefantriinialtistus suurenee.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Rifapentiini ja rifampisiini ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreja, joiden on osoitettu voimakkaasti pienentävän muiden proteaasin estäjien pitoisuuksia, mikä voi johtaa virologisen vasteen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (CYP450-entsyymien induktio). Kun vähentyneen altistuksen vaikutusta pyrittiin korvaamaan nostamalla muiden pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettävien proteaasin estäjien annosta, rifampisiin käytön yhteydessä havaittiin runsaasti maksareaktioita.	Rifapentiinin käyttöä yhdessä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella. Rifampisiin käyttö yhdessä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini 150 mg joka toinen vuorokausi	rifabutiini AUC ^{**} ↑ 55 % rifabutiini C _{min} ^{**} ↑ ND rifabutiini C _{max} ^{**} ↔ darunaviiri AUC ↑ 53 % darunaviiri C _{min} ↑ 68 % darunaviiri C _{max} ↑ 39 % ^{**} rifabutiinin aktiivisten osuukien yhteismäärä (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) Yhteisvaikutustutkimuksessa päivittäinen systeeminen rifabutiinialtistus oli verrannollinen, kun rifabutiinia annettiin 300 mg kerran päivässä yksin ja 150 mg joka toinen päivä yhdessä samanaikaisesti annettavan PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti päivässä) kanssa. Päivittäinen altistus aktiiviselle metaboliitille 25-O-desasetyylirifabutiinille suureni noin 10-kertaiseksi. Lisäksi rifabutiinin aktiivisten osuukien yhteismäärän (kanta-aine + 25-O-desasetyylimetaboliitti) AUC suureni 1,6-kertaiseksi, kun taas C _{max} säilyi vastaavana. Vertailutiedot 150 mg kerran päivässä viiteannokseen puuttuvat. (Rifabutiini on CYP3A-entsyymien induktori ja substraatti.) Systeemisen darunaviirialtistuksen suurenemista havaittiin, kun PREZISTA-valmisteen ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin samanaikaisesti rifabutiinin (150 mg joka toinen päivä) kanssa.	Rifabutiinin annoksen pienentäminen 75 %:lla tavallisesta 300 mg:n vuorokausiannoksesta (eli rifabutiiniannokseen 150 mg joka toinen päivä), ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten tehostettu seuranta yhdistelmähoitoa rifabutiinilla sekä PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmällä saavilla potilailla on tarpeen. Jos turvallisuusongelmia ilmenee, rifabutiinin annosvälin pidentämistä edelleen ja/tai rifabutiinipitoisuuksien seuranta on harkittava. HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon. PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin turvallisuusprofiilin perusteella darunaviirialtistuksen suureneminen samanaikaisesti käytetyn rifabutiinin yhteydessä ei anna aiheutta PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän annoksen muuttamiseen. Tämä annoksen pienentäminen 75 %:lla soveltuu farmakokineettisen mallinnuksen perusteella myös rifabutiinia saaville potilaille, kun käytetty annos on muu kuin 300 mg/vrk.

SYÖPÄLÄÄKKEET		
<p>Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini</p> <p>Everolimuusi Irinotekaani</p>	<p>Ei tutkittu. PREZISTA oletettavasti suurentaa näiden syöpälääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, jolloin näihin lääkeaineisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.</p> <p>Näiden syöpälääkkeiden käytössä yhdessä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa pitää olla varovainen.</p> <p>Everolimuusin tai irinotekaaniin ja PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
<p>Ketiapiini</p>	<p>Ei tutkittu. PREZISTA-valmisteen oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n estyminen)</p>	<p>PREZISTA-valmisteen/pieniannoksisen ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus saattaa tällöin lisääntyä. Suurentuneet ketiapiinipitoisuudet saattavat aiheuttaa potilaalle kooman (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini</p> <p>Lurasidoni Pimotsidi Sertindoli</p>	<p>Ei tutkittu. PREZISTA-valmisteen oletetaan suurentavan näiden psykoosilääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n, CYP2D6:n ja/tai P-gp:n toiminnan estyminen)</p>	<p>Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, niiden annostusta saattaa olla tarpeen pienentää.</p> <p>Lurasidonin, pimotsidin tai sertindolin ja PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
BEETASALPAAJAT		
<p>Karvediloli Metoprololi Timololi</p>	<p>Ei tutkittu. PREZISTA-valmisteen oletetaan suurentavan näiden beetasalpaajien pitoisuuksia plasmassa. (CYP2D6:n estyminen)</p>	<p>Kliinistä seuranta suositellaan, kun PREZISTA-valmistettä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Beetasalpaajan annoksen pienentämistä pitää harkita.</p>
KALSIUMINESTÄJÄT		
<p>Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili</p>	<p>Ei tutkittu. PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän voidaan olettaa suurentavan kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. (CYP3A:n ja/tai CYP2D6:n toiminnan estyminen)</p>	<p>Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.</p>

KORTIKOSTEROIDIT		
Pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (mukaan lukien beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni, triamsinoloni)	<p>Flutikasoni: Kun kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkimushenkilöille annettiin ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaisesti intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog neljä kertaa vuorokaudessa) 7 päivän ajan, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa suurenvat merkitsevästi, kun taas endogeeniset kortisolipitoisuudet pienenevät noin 86 % (90 %:n luottamusväli 82–89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan voimakkaampia, jos flutikasoni inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhaloitavaa tai intranasaalisesti annettavaa flutikasonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisiä haittavaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan heikkenemistä. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.</p> <p>Muut kortikosteroidit: Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö näiden lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, mikä pienentää seerumin kortisolipitoisuutta.</p>	<p>PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (kaikki antoreitit) kanssa saattaa lisätä systeemisten kortikosteroidivaikutusten, mukaan lukien Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten suppression, kehittymistä.</p> <p>Samanaikaista käyttöä CYP3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien kanssa ei suositella, elleivät potilaan mahdollisesti saamat edut ole riskejä suuremmat. Potilasta pitää tällöin tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten havaitsemiseksi.</p> <p>Vaihtoehtoisia kortikosteroideja, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, esim. beklometasonia, pitää harkita, etenkin pitkäaikaiseen käyttöön.</p>
Deksametasoni (systeemisesti käytetty)	Ei tutkittu. Deksametasoni saattaa pienentää plasman darunaviiripitoisuuksia. (CYP3A:n induktio)	Systeemisesti annettavan deksametasonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, kun sitä käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa.
ENDOTELIINIRESEPTORANTAGONISTIT		
Bosentaani	Ei tutkittu. Bosentaanin käyttö samanaikaisesti PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa plasman bosentaanipitoisuuksia. Bosentaani oletettavasti pienentää darunaviirin ja/tai sen farmakokinetiikkaa tehostavan valmisteen pitoisuutta plasmassa. (CYP3A:n induktio)	Kun bosentaanin kanssa käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria, bosentaanihoidon siedettävyyttä on seurattava.
SUORAVAIKUTTEISET HEPATIITTI C -VIRUSLÄÄKKEET		
<i>NS3-4A-proteaasin estäjät</i>		
Elbasviiri/gratsopreviiri	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä saattaa suurentaa gratsopreviirialtistusta. (CYP3A:n ja OATP1B:n estyminen)	PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Glekapreviiri/pibrentasviiri	Tehostetun PREZISTA-valmisteen samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistusta. (P-gp:n, BCRP:n ja/tai OATP1B1/3:n estyminen)	Glekapreviirin/pibrentasviirin käyttöä yhdessä tehostetun PREZISTA-valmisteen kanssa ei suositella.

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

MUUT LIPIDEJÄ MUUNTAVAT AINEET		
Lomitapidi	Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen samanaikaisen käytön voidaan teoriassa olettaa suurentavan lomitapidialtistusta. (CYP3A:n estyminen)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
H₂-RESEPTORIN SALPAAJAT		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi Everolimuusi	Ei tutkittu. Jos näitä immunosuppressiivisia lääkkeitä käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, potilaan altistus kyseisille immunosuppressanteille suurenee. (CYP3A:n estyminen)	Immunosuppressantin terapeuttista vaikutusta pitää seurata, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Everolimuusin käyttöä samanaikaisesti PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	Ei tutkittu. Salmeterolin käyttö samanaikaisesti darunaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa saattaa suurentaa plasman salmeterolipitoisuuksia.	Salmeterolin käyttöä samanaikaisesti PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa ei suositella. Yhdistelmäkäyttö saattaa aiheuttaa salmeteroliin liittyvien sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvien hättävien vaikutusten vaaran suurenemisen, mukaan lukien QT-ajan pitenemistä, sydämentykytystä ja sinustakykardiaa.
HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET/OPIOIDIRIIPPUVUUDEN HOITO		
Metadoni Yksilöllinen annos 55–150 mg kerran vuorokaudessa	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C _{min} ↓ 15 % R(-) metadoni C _{max} ↓ 24 %	Metadoniannosta ei tarvitse muuttaa, kun PREZISTA-valmisteeseen ja ritonaviiriin yhdistelmähoito aloitetaan. Suurempia metadoniannoksia voidaan kuitenkin tarvita pitkään jatkuvan samanaikaisen käytön yhteydessä, koska ritonaviiri indusoi metadonin metaboliaa. Potilaan kliinistä seuranta suositellaan, koska joidenkin potilaiden ylläpitoannoksia voidaan joutua muuttamaan.
Buprenorfiini/naloksone 8/2 mg–16/4 mg kerran vuorokaudessa	buprenorfiini AUC ↓ 11 % buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfiini AUC ↑ 46 % norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36 % naloksone AUC ↔ naloksone C _{min} ND naloksone C _{max} ↔	Norbuprenorfiinin farmakokineettisissä muuttujissa tapahtuvan suurenemisen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Buprenorfiiniannosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti PREZISTA-valmisteeseen ja ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. Potilaan huolellista kliinistä seuranta suositellaan opiaattihaittojen havaitsemiseksi.

Fentanyyli Oksikodoni Tramadoli	Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen voidaan teoriassa olettaa suurentavan näiden kipulääkkeiden pitoisuutta plasmassa. (CYP2D6:n ja/tai CYP3A:n estyminen)	Kliininen seuranta on suositeltavaa, jos tehostettua PREZISTA-valmistetta käytetään samanaikaisesti näiden kipulääkkeiden kanssa.
ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET		
Drospirenoni Etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg kerran vuorokaudessa) Etinyyliestradioli Noretisteroni 35 mikrog/1 mg kerran vuorokaudessa	Ei tutkittu darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa. etinyyliestradioli AUC ↓ 44 % ^β etinyyliestradioli C _{min} ↓ 62 % ^β etinyyliestradioli C _{max} ↓ 32 % ^β noretisteroni AUC ↓ 14 % ^β noretisteroni C _{min} ↓ 30 % ^β noretisteroni C _{max} ↔ ^β ^β yhdistelmänä darunaviirin ja ritonaviirin kanssa	Jos PREZISTA-valmistetta käytetään yhdessä drospirenonia sisältävän valmisteeseen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa mahdollisen hyperkalemian vuoksi. Muiden ehkäisymenetelmien tai lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa, jos estrogeenipohjaisia ehkäisyvalmisteita käytetään yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeenia hormonikorvaushoitona, kliininen seuranta estrogeeninpuutoksen merkkien varalta on tarpeen.
OPIOIDIANTAGONISTI		
Naloksegoli	Ei tutkittu.	Tehostetun PREZISTA-valmisteeseen ja naloksegolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT		
Erektiohäiriöiden hoitoon Avanafiili Sildenafilifiili Tadalafiili Vardenafiili	Yhteisvaikutustutkimuksessa [#] todettiin, että 25 mg:n sildenafiliikerta-annoksella yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa saavutettiin samanlainen systeeminen altistus sildenafiliilille kuin pelkällä 100 mg:n sildenafiliikerta-annoksella.	Avanafiilin käyttö yhdessä PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden PDE5-estäjien samanaikaisessa käytössä erektiohäiriöiden hoitoon PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa pitää noudattaa varovaisuutta. Jos PREZISTA-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö sildenafiliilin, vardenafiilin tai tadalafiilin kanssa on aiheellista, on suositeltavaa, että maksimiannostus on enintään yksi 25 mg sildenafiliikerta-annos 48 tunnin kuluessa, yksi 2,5 mg vardenafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa tai yksi 10 mg tadalafiilikerta-annos 72 tunnin kuluessa.

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

UROLOGISET LÄÄKKEET		
Fesoterodiini Solifenasiini	Ei tutkittu.	Käytettävä varoen. Potilasta pitää tarkkailla fesoterodiiniin tai solifenasiiniin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi. Fesoterodiinin tai solifenasiinin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

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

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

‡ Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviiridisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Darunaviirin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja raskauden lopputulosta koskevia tutkimuksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Infektiot</i>	
melko harvinainen	herpes simplex
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinainen	trombosytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia
harvinainen	eosinofiilimäärän nousu
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä, (lääkeaine)yliherkkyys
<i>Umpieritys</i>	
melko harvinainen	kilpirauhasen vajaatoiminta, veren TSH-arvon nousu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	kihti, ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, painon lasku, painonnousu, hyperglykemia, insuliiniresistenssi, HDL-lipoproteiinien lasku, ruokahalun lisääntyminen, polydipsia, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus
melko harvinainen	masentuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, ahdistuneisuusunihäiriöt, epätavalliset unet, painajaiset, libidon heikkeneminen
harvinainen	sekavuustilat, mielialan muutokset, levottomuus
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus

melko harvinainen	letargia, parestesia, hypestesia, makuhäiriö, tarkkaavaisuushäiriö, muistin huononeminen, uneliaisuus
harvinainen	pyörtyminen, kouristus, makuaistin puute, unirytmien häiriö
<i>Silmät</i>	
melko harvinainen	sidekalvon verekkyyys (hyperemia), kuivat silmät
harvinainen	näköhäiriö
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinainen	kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	sydäninfarkti, angina pectoris, elektrokardiografiassa pitkä QT-aika, takykardia
harvinainen	akuutti sydäninfarkti, sinusbradykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinainen	hypertensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
harvinainen	nuha
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	ripuli
yleinen	oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, kohonneet veren amylaasiarvot, dyspepsia, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, haavainen suutulehdus, yökkääminen, suun kuivuminen, vatsavaivat, ummetus, kohonneet lipaasiarvot, röyhtäily, suun tuntohäiriö
harvinainen	suutulehdus, verenoksennus, huulitulehdus, huulien kuivuminen, katekieli
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleinen	ALAT-arvon nousu
melko harvinainen	hepatiitti, sytolyyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatomegalia, kohonneet aminotransferaasiarvot, ASAT-arvon nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, veren AFOS-arvon nousu, GT-arvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
yleinen	ihottuma (kuten makulaarinen, makulopapulaarinen, papulaarinen, erytematoottinen ja kutiava ihottuma), kutina

melko harvinainen	angioedeema, laajalle levinnyt ihottuma, allerginen ihottuma, nokkosihottuma, ekseema, punoitus, voimakas hikoilu, yöhikoilu, hiustenlähtö, akne, kuiva iho, kynsien värjäytyminen
harvinainen	lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihottuma, seborrooinen ihottuma, ihovaurio, kuivaihoisuus,
tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, osteonekroosi, lihaskouristus, lihasheikkous, nivelkipu, raajakipu, osteoporoosi, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu
harvinainen	luurankolihasjen jäykkyys, niveltulehdus, niveljäykkyys
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
melko harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, munuaiskivet, veren kreatiniiniarvon nousu, proteinuria, bilirubinuria, virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve yöllä (nokturia), tiheävirtsaisuus
harvinainen	heikentynyt kreatiniinipuhdistuma,
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	voimattomuus, väsymys
melko harvinainen	kuume, rintakipu, ääreisosien turvotus, huonovointisuus, kuumuuden tunne, ärtyneisyys, kipu
harvinainen	vilunväristykset, poikkeava vointi, kuivuminen

Kuvaus eräistä haittavaikutuksista

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, ilmeni usein hoidon neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja parani kun hoitoa jatkettiin.

Vaikean ihoreaktion yhteydessä, ks. varoitukset kohdassa 4.4.

Raltegraviirin kliinisen kehitysohjelman aikana aiempaa hoitoa saaneilla potilailla todettiin ihottumaa syy-yhteydestä riippumatta yleisemmin PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää ilman raltegraviiria tai raltegraviiria ilman PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmää. Tutkija katsoi yhtä usein ihottuman liittyvän lääkehoitoon. Ihottuman altistuskorjattu esiintyvyys (syy-yhteydestä riippumatta) oli 10,9/100 potilasvuotta PREZISTA-valmistetta ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 4,2/100 potilasvuotta PREZISTA-valmistetta ilman raltegraviiria saaneilla ja 3,8/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman PREZISTA-valmistetta saaneilla, ja lääkkeeseen liittyvän ihottuman esiintyvyys oli 2,4/100 potilasvuotta PREZISTA-valmistetta ja raltegraviiria sisältävää hoitoa saaneilla, 1,1/100 potilasvuotta PREZISTA-valmistetta ilman raltegraviiria saaneilla ja 2,3/100 potilasvuotta raltegraviiria ilman PREZISTA-valmistetta

saaneilla. Kliinisissä tutkimuksissa todetut ihottumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

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

Luuston ja lihasten poikkeavuudet

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

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

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

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

Verenvuoto hemofiliapotilailla

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

Pediatriset potilaat

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

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

Valmisteen turvallisuusprofiili näillä pediatriisilla potilailla oli kaikkiaan samanlainen kuin aikuispotilailla.

Muut erityisryhmät

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

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

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

Resistenssi

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

Tiedot antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (TITAN-tutkimus sekä POWER 1, 2 ja 3 -tutkimusten ja DUET 1 ja 2 -tutkimusten yhdistetty analyysi) osoittivat, että virologinen vaste PREZISTA-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmään

oli heikompi, kun potilaalla oli lähtötilanteessa vähintään kolme darunaviiriresistenssiin liittyvistä mutaatioista (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L tai M, T74P, L76V, I84V ja L89V) tai kun näitä mutaatioita kehittyi hoidon aikana.

Lähtötilanteen suhteen suurentuneeseen darunaviirin EC₅₀-arvon kerrannaisuutukseen (FC, fold change) liittyi heikentynyt virologinen vaste. Kliinisiksi ylä- ja alaraja-arvoiksi määriteltiin 10 ja 40. Kun isolaattien kerrannaisuutos lähtötilanteessa oli ≤ 10 ne olivat herkkiä, kun kerrannaisuutos lähtötilanteessa oli > 10–40 herkkyys oli heikentynyt ja ne isolaatit, joiden kerrannaisuutos lähtötilanteessa oli > 40, olivat resistenttejä (ks. Kliinisten tutkimusten tulokset).

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

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

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

	ARTEMIS viikko 192	ODIN viikko 48		TITAN viikko 48
	PREZISTA/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=343	PREZISTA/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuorokaudessa n=294	PREZISTA/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=296	PREZISTA/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa n=298
Virologisten epäonnistumisten kokonaismäärä ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebound-potilaita	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Potilaat, joilla ei esiintynyt lainkaan virologista suppressiota	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman genotyypit ja joille kehittyi mutaatioita ^b päätetapahtuman yhteydessä, n/N				
Ensisijaiset proteaasin estäjä-mutaatiot (valtamutaatiot)	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaasin estäjä-resistenssiin liittyvät mutaatiot	4/43	7/60	4/42	10/28

Niiden tutkimuspotilaiden lukumäärä, jotka olivat kokeneet virologisen epäonnistumisen ja joilla esiintyi parittaiset lähtötilanteen/päätetapahtuman fenotyypit, ja herkkyys proteaasin estäjille oli heikentynyt päätetapahtuman yhteydessä lähtötilanteeseen verrattuna, n/N				
Proteaasin estäjä				
darunaviiri	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviiri	0/39	1/58	0/40	0/22
atatsanaviiri	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviiri	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviiri	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinaviiri	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviiri	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA-luettelot

Ristiresistenssi

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

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

Kliinisten tutkimusten tulokset

Aikuispotilaat

Tulokset kliinisestä tutkimuksesta potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ks. *PREZISTA* 400 mg ja 800 mg -tablettien tai 100 mg/ml oraalisuspension valmisteyhteenveto.

Kahdesti vuorokaudessa otettavan 600 mg:n PREZISTA-annoksen ja kahdesti vuorokaudessa otettavan 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmän teho aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla

PREZISTA-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän (600/100 mg kahdesti vuorokaudessa) tehoa koskeva näyttö antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla pohjautuu vaiheen III *TITAN*-tutkimuksen 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa, mutta eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria), vaiheen III *ODIN*-tutkimuksen 48 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla, joilla ei ollut darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita (DRV-RAMEja)), ja vaiheen IIb *POWER* 1 ja 2 -tutkimusten 96 viikon tietojen perusteella tehtyyn analyysiin (tutkimus tehtiin voimakkaasti proteaasin estäjille resistentillä antiretroviraalista hoitoa aiemmin saaneilla potilailla).

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

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

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

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

- ^b Perustuvat vaste-%:ssa havaitun eron normaalilikiarvoon
^c Alatyypit A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ja CRF06_CPX
^d Keskiarvojen erot
^e Viimeisimpään havaintoon (Last Observation Carried Forward) perustuva laskelma

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

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

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin

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

^c 95 %:n luottamusväli.

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

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

Lähtötilanteen genotyyppi tai fenotyyppi ja virologinen vaste

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

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

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

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

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

^a Laskelmat perustuivat TLOVR-algoritmiin.

^b Tutkimuksen keskeyttäminen luetaan epäonnistumiseksi

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

5.2 Farmakokinetiikka

Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja HIV-1-infektoituneilla potilailla. Darunaviirialtistus oli HIV-1-infektoituneilla potilailla suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. HIV-1-infektoituneilla potilailla todettu suurempi darunaviirialtistus saattaa johtua siitä, että terveisiin henkilöihin verrattuna HIV-1-infektoituneiden potilaiden happaman α_1 -glykoproteiinin (AAG) pitoisuus on suurempi. Tällöin enemmän darunaviiria sitoutuu plasman AAG:hen ja sen pitoisuus plasmassa nousee.

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

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

Darunaviiri sitoutuu plasman proteiineihin noin 95-prosenttisesti. Darunaviiri sitoutuu pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

Aiemmin hoitoa saaneilla 14:llä 3 – < 6-vuotiaalla ja ≥ 15 – < 20 kg:n painoisella lapsipotilaalla tehty darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kahdesti vuorokaudessa farmakokineettinen analyysi osoitti, että painonmukaisilla annoksilla näiden lasten altistus darunaviirille oli verrannollinen aikuisilla

todettuun altistukseen, kun aikuisille oli annettu PREZISTA-valmiste ja ritonaviirin yhdistelmää annoksella 600 mg ja 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Sukupuoli

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

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

Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 600/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen

Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 12) ^a	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 12)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng•h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a AUC_{12h}-arvon n = 11

Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 800/100 mg kerran vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen

Darunaviirin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokinetiikka (keskiarvo ± keskihajonta)	Toinen raskauskolmanneksen (n = 17)	Kolmas raskauskolmanneksen (n = 15)	Synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa) (n = 16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng•h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) – osittain hydrolysoitu

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) – osittain hydrolysoitu

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) – osittain hydrolysoitu

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Läpinäkymätön, valkoinen, 160 ml:n HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen PP-suljin. Pakkaus sisältää yhden 480 tabletin purkin.

PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Läpinäkymätön, valkoinen, 160 ml:n HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen PP-suljin. Pakkaus sisältää yhden 240 tabletin purkin.

PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Läpinäkymätön, valkoinen 160 ml:n HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen PP-suljin. Pakkaus sisältää yhden 60 tabletin purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PREZISTA 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/06/380/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.2.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.9.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

