

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri.

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg darunaviiri.

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darunaviiri.

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 9,7 mm x 4,6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „M“ ja teisel küljel „DV1“.

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 12,75 mm x 6,3 mm, mille ühel küljel on pime trükk „M“ ja teisel küljel „DV2“.

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 16,5 mm x 8,2 mm, mille ühel küljel on pime trükk „M“ ja teisel küljel „DV3“.

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 21,2 mm x 10,6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „M“ ja teisel küljel „DV5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablette võib kasutada sobivas annustamisskeemis (vt lõik 4.2):

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist darunaviiriga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

Annustamine

Darunavir Viatrix't tuleb alati manustada suu kaudu koos väikeses annuses ritonaviiriga (farmakokineetikat võimendav ravim) ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu tuleb enne darunaviiriga ravi alustamist tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem on 600 mg kaks korda ööpäevas manustatuna koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablette võib kasutada raviskeemi 600 mg kaks korda ööpäevas loomiseks.

75 mg ja 150 mg tablettide kasutamine soovitatava annuse saavutamiseks on kohane juhul, kui esineb 300 mg või 600 mg tablettide neelamisraskus. Enne darunaviiri tablettide väljakirjutamist tuleb hinnata, kas väikelaps on võimeline tervet tabletti alla neelama. Väikelaste puhul, kes ei suuda tablette neelata, tuleb kontrollida sobivamate darunaviiri sisaldavate ravimvormide saadavust.

RVR-i varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

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

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

Kehakaalul põhinev darunaviiri ja ritonaviiri annus lastel on toodud alljärgnevas tabelis.

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

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

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

Tavaliselt soovitatakse darunaviiri võtta koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga.

Patsientidel, kellel on eelnev kokkupuude antiretroviraalsete ravimitega, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$, võib kasutada darunaviiri koos ritonaviiriga annustamisskeemi üks kord ööpäevas.

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

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

Darunaviiri tablettide ja ritonaviiri soovitatav annus varem ravi saanud lastele (3...17-aastased)^a		
Kehakaal (kg)	Annus (üks kord ööpäevas koos toiduga)	Annus (kaks korda ööpäevas koos toiduga)
≥ 15 kg kuni < 30 kg	600 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	375 mg darunaviiri/50 mg ritonaviiri ^a kaks korda ööpäevas
≥ 30 kg kuni < 40 kg	675 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	450 mg darunaviiri/60 mg ritonaviiri ^a kaks korda ööpäevas
≥ 40 kg	800 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas	600 mg darunaviiri/100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas

^a ritonaviiri suukaudne lahus: 80 mg/ml

RVR-i varem saanud patsientidel on soovitatav HIV genotüübi testimine. Kuid kui HIV genotüübi testimine ei ole võimalik, soovitatakse HIV proteaasi inhibiitoreid varem mittesaanud lastele üks kord ööpäevas ja HIV proteaasi inhibiitoreid varem saanud lastele kaks korda ööpäevas darunaviiri/ritonaviiri annustamisskeemi.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Kui darunaviiri ja/või ritonaviiri annus on hilinenud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 6 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud darunaviiri ja ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 6 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri 15-tunnisel poolestusajal ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 12-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus Darunavir Viatrix'e annus koos ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut Darunavir Viatrix'e annust koos ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamise kohta selles patsientide grupis on piiratud ja seetõttu tuleb darunaviiri kasutada selles vanusegrupis ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb darunaviiri kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suurenedada ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid ei tohi darunaviiri kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

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

Lapsed

Alla 15 kg kehakaaluga lastel ei tohi darunaviiri/ritonaviiri kasutada, sest annust selles vanuserühmas ei ole tõestatud piisaval hulgal patsientidel (vt lõik 5.1). Darunaviiri/ritonaviiri kasutamine alla 3-aastastel ei ole lubatud ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Kehakaalul põhinev darunaviiri ja ritonaviiri annustamisskeem on esitatud eespoololevates tabelites.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. Darunaviiri/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid Darunavir Viatris't koos väikeses annuses ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu tüüp ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

Rifampitsiini kombinatsioon darunaviiri ja samaaegselt manustatava väikeses annuses ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

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

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

Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos toimeainetega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Neid toimeaineid sisaldavad nt:

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Darunaviiri tuleb alati kasutada suukaudselt koos väikese annuse ritonaviiri kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ja kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb enne darunaviiriga ravi alustamist lugeda vastavat ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine rohkem kui lõigus 4.2 ettenähtud annus, ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni. Ritonaviiri annust ei ole soovitatav muuta.

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

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

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

Lapsed

Darunaviiri ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunaviiri/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eakad

Kuna darunaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik darunaviiri manustamisel eakatele patsientidele, sagedamini esineva maksafunktsiooni languse ning kaasuvate haiguste või muu ravi saamise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva ($< 0,1\%$) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Rasketest nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb darunaviiri kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

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

Darunaviir sisaldab sulfoonamiidrühma. Patsientidel, kelle puhul on teada sulfoonamiidi allergia, tuleb Darunavir Viatrix't kasutada ettevaatusega.

Maksatoksilisus

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

Enne darunaviiriga/ritonaviiriga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravieelse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste darunaviiriga/ritonaviiriga teostatava ravikuude jooksul.

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

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole darunaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on darunaviir raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad darunaviiri kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakonsentratsioon tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

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

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud veritsuste (sh spontaansete nahahematoomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suurem kehamassiindeks), on raporteeritud osteonekroosi esinemist, seda eeskätt kaugelearenenud HIV haigusega ja/või pikka aega retroviirusvastast

kombinatsioonravi saanud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui esineb liigesvalu, liigesjäikust või raskust liigutamisel.

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit). Kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Soovituslikust madalama darunaviiri annusega on läbiviidud mitmeid koostoime uuringuid. Seega võivad koosmanustatud ravimite toimed olla alahinnatud ning ohutuse kliiniline monitooring näidustatud. Täielik informatsioon koostoimete kohta teiste ravimitega vt lõik 4.5.

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

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

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

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

Darunaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

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

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

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviiri/ritonaviiri juuresolekul; tulemust võib seostada madalas annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekainiid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri manustamisel koos peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimitega võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

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

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

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri/ritonaviiri toimet

Darunaviir ja ritonaviir on mõlemad CYP3A kaudu metaboliseeritavad. Ravimite puhul, mis suurendavad CYP3A aktiivsust, võib eeldada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi tõusu, mis omakorda põhjustab darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemist (nt rifampitsiin, lihtnaistepuna ürt, lopinaviir). Darunaviiri ja ritonaviiri manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib põhjustada darunaviiri ja ritonaviiri kliirensi langust ning viia darunaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (nt indinaviir, asooli tüüpi seenevastased ained, nagu klotrimasool). Koostoimeid on kirjeldatud allolevas koostoimete tabelis.

Koostoimete tabel

Darunaviiri/ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusvahemikul, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemikus 80...125% (↔), sellest allpool (↓) või ülevalpool (↑) [ei ole määratud – “ND” (*not determined*)].

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

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos darunaviiriga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
Integraasiahela ülekande inhibiitorid		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC ↓ 22% dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38% dolutegraviiri C _{max} ↓ 11% darunaviir ↔* * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos dolutegraviiriga kasutada annust kohandamata
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Darunaviiri võib koos ritonaviiri ja raltegraviiri väikeste annustega kasutada annust kohandamata.
Nukleo(s)tüid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC ↓ 9% didanosiooni C _{min} ND didanosiooni C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja didanosiiniga võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiooni tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast darunaviiri/ritonaviiri andmist koos toiduga.
Tenofoviir-disoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas [‡]	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel tenofoviiridisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel.
Emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiid soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning darunaviiri ja koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiri vahel.	Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitusused
Mittenukleo(s/t)iid-pöördranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↓ 31% #darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata.
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma täiendava väikeses annuses ritonaviirita[†]		
Atasnaviir 300 mg üks kord ööpäevas	atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C _{min} ↑ 52% atasanaviiri C _{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ Atasnaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	<p>indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C_{min} ↑ 125% indinaviiri C_{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C_{min} ↑ 44% #darunaviiri C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas</p>	Kasutades kombinatsioonis darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas.
Sakvinaaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	<p>#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% #sakvinaaviiri AUC ↓ 6% #sakvinaaviiri C_{min} ↓ 18% #sakvinaaviiri C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakvinaaviir: võrreldi sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs sakvinaaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas</p>	Darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaaviiriga.
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – koos väikeses annuses ritonaviiriga[†]		
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	<p>lopinaviiri AUC ↑ 9% lopinaviiri C_{min} ↑ 23% lopinaviiri C_{max} ↓ 2% darunaviiri AUC ↓ 38%[‡] darunaviiri C_{min} ↓ 51%[‡] darunaviiri C_{max} ↓ 21%[‡]</p>	Darunaviiri ekspositsiooni (AUC) 40% langusest tulenevalt ei ole kindlaks määratud sobivaid annuseid kombinatsioonravimite puhul. Seega on vastunäidustatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne kasutamine lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioonravimiga (vt lõik 4.3).
Lopinaviir/ritonaviir 533/133,3 mg kaks korda ööpäevas	<p>lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C_{min} ↑ 13% lopinaviiri C_{max} ↑ 11% darunaviiri AUC ↓ 41% darunaviiri C_{min} ↓ 55% darunaviiri C_{max} ↓ 21%</p> <p>[‡] ei baseeru annuse normaliseeritud väärtustel</p>	
CCR5 ANTAGONIST		
Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas	<p>maraviroki AUC ↑ 305% maraviroki C_{min} ND maraviroki C_{max} ↑ 129% darunaviiri, ritonaviiri kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega</p>	Maraviroki annus manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on 150 mg kaks korda ööpäevas.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
ALFA1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONIST		
Alfusosiin	Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab darunaviir eeldatavalt alfusosiini plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Darunaviiri manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANESTEETIKUMID		
Alfentaniil	Ei ole uuritud. Alfentaniili metabolism on vahendatud CYP3A kaudu ja seega võib darunaviir koos väikeses annuses ritonaviiriga seda inhibeerida.	Samaaegsel kasutamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib olla vajalik alfentaniili annuse vähendamine ja vajalik võib olla pikenenud või hilise respiratoorse depressiooni riski jälgimine.
STENOKARDIAVASTASED RAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID		
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Amiodaroon Bepридиil Dronedaroon Ivabradiin Kinidiin Ranolasiin	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antiarütmikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on nende antiarütmikumidega vajalik ettevaatus ja võimalusel on soovitatav jälgida terapeutilisi kontsentratsioone. Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri kasutamine koos amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, ivabradiini, kinidiini või ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Digoksiin üksikannus 0,4 mg	digoksiini AUC ↑ 61% digoksiini C _{min} ND digoksiini C _{max} ↑ 29% (digoksiini ↑ P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Digoksiini andmisel darunaviir/ritonaviir-ravi saavatele patsientidele on digoksiini kitsa terapeutilise indeksi tõttu soovitatav algul välja kirjutatada digoksiini väikseim võimalik annus. Digoksiini annust tuleb hoolikalt tiitrida soovitud kliinilise toime saamiseni, samal ajal isiku üldist kliinilist seisundit hinnates.
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos darunaviiri/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitusel
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri ja nende antiokoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurendada antiokoagulantide kontsentratsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri kasutamine koos otsese toimega suukaudse antiokoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest võib põhjustada veritsusriski suurenemist.
Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg ühekordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 72% dabigatraan C _{max} ↑ 64% <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 18% dabigatraan C _{max} ↑ 22%	Darunaviir/ritonaviir: tuleb kaaluda kliinilist jälgimist ja/või DOAC annuse vähendamist, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos <u>darunaviiri</u> /rtv ga.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud <u>darunaviiri</u> samaaegne manustamine koos tikagrelooriga suurendada tikagreloori kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Võimendatud darunaviiri ja tikagreloori samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga soovatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida darunaviiri/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse darunaviiri/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%.
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔ sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri ning nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui antidepressante manustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes on nende antidepressantide stabiilsel annusel ja kes alustavad ravi võimendatud darunaviiriga, jälgida reageerimist antidepressantidele. Kui darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud.
SEENTEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Vorikonasooli ei tohi kombineerida darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui kahju/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool Klotrimasool	Ei ole uuritud. Darunaviir võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine) Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos darunaviiri ning koos sellega manustatava väikese annuse ritonaviiriga võib suurendada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmal. darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	Vajalik on ettevaatus ja soovitatav on kliiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi darunaviiri ning väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiinravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiin koos darunaviiri ja väikese annuse ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/ lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C _{min} ↔ artemeeter C _{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C _{min} ↔ dihüdroartemesiniin C _{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C _{min} ↑ 126% lumefantriin C _{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C _{min} ↓ 13% darunaviir C _{max} ↔	Darunaviiri kombinatsiooni arteemeteri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümi induktsioon). Püüdes vähendada ekspositsiooni suurendada, tõstes koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatavate teiste proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini kombinatsioon darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	<p>rifabutiini AUC^{**} ↑ 55%</p> <p>rifabutiini C_{min}^{**} ↑ ND</p> <p>rifabutiini C_{max}^{**} ↔</p> <p>darunaviiri AUC ↑ 53%</p> <p>darunaviiri C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunaviiri C_{max} ↑ 39%</p> <p>** rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit)</p> <p>Koostoimete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-<i>O</i>-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdlevad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad.</p> <p>(Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos darunaviiri ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.</p>	<p>Darunaviiri ja samaaegselt manustatava ritonaviiriga kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhendit. Darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamist. Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas.</p>
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin	<p>Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab darunaviir nende antineoplastiliste ainete plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Nende ravimite kontsentratsioonid võivad darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga samaaegsel manustamisel suureneja ja põhjustada nende ainetega seotud kõrvaltoimete esinemise suurenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ainetest darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on vajalik ettevaatus.</p>
Everoliimus Irinotekaan		<p>Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutamine ei ole soovitatav.</p>

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine).	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Ei ole uuritud. Darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine.
Lurasidoon Pimosiid Sertindool		Darunaviiri samaaegne manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja lurasidooni, pimosiidi või sertindooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BEETABLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolool Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab darunaviir nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Darunaviiri ja beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Darunaviiri manustamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga võib oodata kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsiooni suurenemist plasmas. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
KORTIKOSTEROIDID		
Kortikosteroidid, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP3A kaudu (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	<p>Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada.</p> <p>Muud kortikosteroidid: koostoimet pole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad suureneeda, kui neid manustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, mistõttu väheneb seerumi kortisoolisisaldus.</p>	<p>Darunaviiri samaaegne manustamine koos väikeses annuses ritonaviiriga ja kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse CYP3A kaudu (kõik manustamisteed), võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete tekkeriski, sealhulgas Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine.</p> <p>Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu patsiendile ületab riski. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes.</p> <p>Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, CYP3A metabolismist vähem sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.</p>
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induksioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsiooniga darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	<p>Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas.</p> <p>Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP3A induksioon)</p>	Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes.
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDIVIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Darunaviiri manustamine koos väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni. (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine).	Darunaviiri samaaegne manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Glekapreviir/ pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud darunaviir suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Liht-naistepuna ürt vähendab eeldatavasti darunaviiri ja ritonaviiri sisaldust plasmas. (CYP450 induktsioon)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada samaaegselt liht-naistepuna ürtil (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab liht-naistepuna ürtil, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib liht-naistepuna ürtil kasutamise lõpetamisel suurened. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast liht-naistepuna ürtil kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas rabdomüolüüsi. Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	#atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ #atorvastatiini ≈5,5...10-kordne C _{min} ↑ #atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järk-järgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja darunaviiri ning koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} ^{¶¶} darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal	Kui on vajalik rosuvastatiini ja darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga suureneb nende immuunsuppressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibeerimine)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24%	Darunaviiri/ritonaviiriga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib ritonaviiri ainevahetuse induktsiooni tõttu pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni suurem annus. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/ naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos darunaviiri/ritonaviiriga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilise suhte suhtes.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2DC ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etüüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas) Etüüülöstradiool Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	Ei ole uuritud darunaviiri/ritonaviiriga. etüüülöstradiooli AUC ↓ 44% ^β etüüülöstradiooli C _{min} ↓ 62% ^β etüüülöstradiooli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Darunaviiri samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu. Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafiil Vardenafiil	Koostoimete uuringus [#] täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.	Avanafiili ja darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui teisi PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga. Kui on näidustatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafiili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks Sildenafil Tadalafiil	Ei ole uuritud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul võib sildenafili või tadalafiili samaaegne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga suurendada sildenafili või tadalafiili kontsentratsiooni plasmal. (CYP3A inhibeerimine)	Sildenafilit ohutult ja efektiivselt annustatakse koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul kindlaks tehtud. Esineb suurem võimalus sildenafili kõrvaltoimete (sh nägemishäirete, hüpertensiooni, pikenenud erektsiooni ja minestuse) tekkeks. Seetõttu on sildenafili samaaegne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi puhul ei ole soovitatav manustada tadalafiili samaaegselt darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas	#darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib manustada koos prootonpumpe inhibiitoritega ilma annust kohandamata.
RAHUSTID/UINUTID		
Buspiroon Klorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (parenteraalne) Zolpideem	Ei ole uuritud. Rahustid/uinutid metaboliseeritakse ulatuslikult CYP3A kaudu. Manustamine koos darunaviiri/ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Midasolaami parenteraalne manustamine koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmataseme tõusule.	Darunaviiri manustamisel koos nende rahustite/uinutitega on soovitatav kliiniline jälgimine ning kaaluda tuleb rahustite/uinutite väikesema annuse kasutamist. Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos parenteraalse midasolaamiga peab toimuma intensiivraviosakonnas või sarnastes tingimustes, mis tagab hoolika kliinilise jälgimise ja kohase meditsiinilise abi hingamise depressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti juhul, kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
Midasolaam (suukaudne) Triasolaam		Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos triasolaami või suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ENNEAEGSE EJAKULATSIOONI RAVI		
Dapoksetiin	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos dapoksetiiniga on vastunäidustatud.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

- # Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamisskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).
- † Darunaviiri ja 100 mg ritonaviiri efektiivsust ja ohutust samaaegsel kasutamisel teiste PI-dega (nt (fos)amprenaviir ja tipranaviir) ei ole HIV patsientidel kindlaks tehtud. Vastavalt praegustele ravijuhenditele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldiselt soovitatav.
- ‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Võimaliku kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks darunaviiriga ravi ajal last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas on mõnedel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud peeringlust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kliinilistes uuringutes ja turustusjärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
Harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülilitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	hüpotüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres
<i>Ainevahetus-ja toitumishäired</i>	
Sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
Aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdipsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	insomnia
Aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
Harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus

<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
Aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoesteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mälukahjustus, somnolentsus
Harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	konjunktivi hüperemia, kuivsilmsus
Harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
aeg-ajalt	vertiigo
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
Harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
Harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	kõhulahtisus
Sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunde kõhus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastro-ösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunde kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, rõhatused, oraalne düsesteesia
Harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage	alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
Aeg-ajalt	angioödem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erütem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
Harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erütem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
Teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, artralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
Harv	skeetilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteiinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
Harv	kreatiniini kliirensi vähenemine
Harv	kristallnefroopaatia [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	erektsioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	pürektsia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatavus, valu
Harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „kolme reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

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

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

Metaboolsed näitajad

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

Lihaskoeletihäired

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

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

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

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

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaansete veritsuste sagenemisest proteaasi inhibiitoreid kasutataval hemofiiliat põdevatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

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

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

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Darunaviiri üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Darunaviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Viirusvastane toime *in vitro*

Darunaviiril on aktiivsus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliselt isoleeritud tüvede ning HIV-2 laboratoorsete tüvede vastu akuutselt infitseeritud T-rakuliinides, inimese perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja inimese monotsüütides/makrofaagides; keskmised EC₅₀ väärtused jäävad vahemikku 1,2 kuni 8,5 nM (0,7 kuni 5,0 ng/ml). Darunaviiril on *in vitro* viirusvastane toime paljude HIV-1 grupi M (A, B, C, D, E, F, G) ja grupi O primaarsete isolaatide vastu; EC₅₀ väärtused jäävad vahemikku < 0,1 kuni 4,3 nM.

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

Resistentsus

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

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Viroloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Viroloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA loetelud

Ristresistentsus

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

Uuringus ARTEMIS ei täheldatud virooloogilistel ebaõnnestujatel ristuvat resistentsust teiste PI-dega.

Kliinilised tulemused

Täiskasvanud patsiendid

Kliiniliste uuringute tulemused RVR varem mitte saanud täiskasvanud patsientide kohta leiata Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

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

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

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

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

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

^a Vastavalt TLOVR algoritmile

^b Baseerub ravivastuste (%) erinevuste normaalsel lähendamisel

^c NC = F

48. nädalal demonstreeriti nii ITT kui OP populatsioonis eelnevalt defineeritud 12% samaväärsuse määra juures darunaviiri/ritonaviiri ravi virooloogilise vastuse samaväärsust (patsientide protsent, kellel oli plasma HIV-1 RNA tase < 400 ja < 50 koopiat/ml). Neid tulemusi kinnitati 96. ravinädala andmete analüüsiga uuringus *TITAN*, kus 60,4% darunaviiri/ritonaviiri haru patsientidest oli HIV-1 RNA tase 96. nädalal < 50 koopiat/ml võrreldes 55,2% lopinaviiri/ritonaviiri harus [erinevus: 5,2%, 95% usaldusvahemik (-2,8...13,1)].

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

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

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

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

^d Keskmiste erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

48. nädalal defineeriti virooloogilise vastusena patsientide osakaal, kellel HIV-1 RNA tase plasmas oli < 50 koopiat/ml; darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas raviskeemi puhul ei olnud

viroloogiline vastus väiksem (eelnevalt defineeritud 12% mittevähendamise piirväärtus) kui darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas puhul, ühtemoodi nii ITT kui OP populatsioonis.

Varem RVR-i saanud patsientide raviskeemi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas ei tohi kasutada patsientidele, kellel esineb üks (või rohkem) darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioon (DRV-RAM-id) või kui HIV-1 RNA on $\geq 100\,000$ koopiat/ml või CD4+ rakkude arv on < 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõigud 4.2 ka 4.4). Piiratud andmed on saadaval patsientide kohta, kelle HIV-1 klaad ei ole B.

POWER 1 ja **POWER 2** on randomiseeritud kontrolliga uuringud, milles võrreldakse darunaviiri koos samaaegselt manustatud ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas) kontrollgrupiga, kus manustatakse uurija poolt valitud PI(de) raviskeemi HIV-1-infektsiooniga patsientidele, kellel oli eelnevalt viroloogiliselt ebaõnnestunud enam kui üks PI-d sisaldav raviskeem. Mõlemas uuringus kasutati OBR, mis sisaldas vähemalt 2 NRTI-d koos enfuvirtiidiga (ENF) või ilma.

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

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

^a Väärtused arvestatud TLOVR algoritmi alusel

^b Viimane edasikantud väärtus (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

^c 95% usaldusvahemik.

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

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

Ravieelne genotüüp või fenotüüp ja viroloogiline ravivastus

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

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

Ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml 24. ravinädalal) %, n/N	Ravieelsete mutatsioonide arv ^a				Ravieelne DRV FC ^b			
	Kõik vahemi- kud	0...2	3	≥ 4	Kõik vahemi- kud	≤ 10	10...40	> 40
Kõik patsiendid	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patsiendid, kes ei kasutanud ENF-i esmakordselt ^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
Patsiendid, kes kasutasid ENF-i esmakordselt ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

^b EC₅₀ muutus kordades

^c „Patsiendid, kes ei kasutanud ENF-i esmakordselt”, on patsiendid, kes ei olnud varem ENF-i kasutanud või kes kasutasid ENF-i, kuid mitte esimest korda

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

Lapsed

Kliiniliste uuringute tulemusi RVR-i varem mittesaanud lastel vanuses 12...17 aastat vt Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest.

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

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

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

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

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

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

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

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

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

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

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

^a Vastavalt TLOVR algoritmile.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega.

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

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

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

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

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

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Pärast 400/100 mg ¹⁴C-märgistatud darunaviir koos ritonaviiriga annuse manustamist leiti ligikaudu 79,5% ja 13,9% ¹⁴C-darunaviiri manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatu kujul darunaviir moodustas ligikaudu 41,2% ja 7,7% manustatud annusest vastavalt roojas ja uriinis. Darunaviiri terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg koos ritonaviiriga manustamisel oli ligikaudu 15 tundi. Ainult darunaviiri (150 mg) intravenoosne kliirens oli 32,8 l/h ja koos väikses annuses ritonaviiriga manustamisel 5,9 l/h.

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

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

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittesaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku x 10⁶/l (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg... < 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad darunaviiri/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses

3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva darunaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamisskeemi kas RVR-i varem mittesaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Eakad

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

Sugu

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

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

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine \pm standardhälve)	Raseduse teine trimester ($n=12$) ^a	Raseduse kolmas trimester ($n=12$)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) ($n=12$)
C_{max} , ng/ml	4668 \pm 1097	5328 \pm 1631	6659 \pm 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 \pm 9597	45 880 \pm 17 360	56 890 \pm 26 340
C_{min} , ng/ml	1922 \pm 825	2661 \pm 1269	2851 \pm 2216

^a $n=11$ AUC_{12h} jaoks

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused peale 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=17)	Raseduse kolmas trimester (n=15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmsid ainult darunaviirravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Täheledata erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse trombooplastiini aja pikenemisega.

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

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

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanustamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea- või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtele või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induksiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4...0,7-kordne (hiirtele) ja 0,7...1-kordne (rottidel).

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg pärast HDPE-pudeli esmakordset avamist: 100 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 480 tabletti ja 480 × 1 tabletti.
Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 480 tabletti ja 480 × 1 tabletti.
Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 480 tabletti.

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 240 tabletti ja 240 × 1 tabletti.
Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 240 tabletti ja 240 × 1 tabletti.
Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 60 ja 240 tabletti.

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 30, 60 ja 120 tabletti ja 120 × 1 tabletti.
Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 30, 60 ja 120 tabletti ja 120 × 1 tabletti.
Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 30 ja 120 tabletti.

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 ja 60 tabletti ja 60 × 1 tabletti.
Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 ja 60 tabletti ja 60 × 1 tabletti.
Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 30, 60, 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. jaanuar 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 12,75 mm x 6,3 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „DV2”.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 21,2 mm x 10,6 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „DV8”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Darunavir Viatris 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada sobivas annustamisskeemis HIV-1 infektsiooni ravis täiskasvanutele ja lastel alates 3 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes:

- ei ole varem retroviirusvastast ravi (RVR) saanud (vt lõik 4.2).
- on RVR-i varem saanud, kuid kellel ei esine darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioone (DRV-RAM-e), kellel on HIV-1 RNA tase plasmas < 100 000 koopiat/ml ning CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$. Otsustades darunaviiri ravi alustamise üle sellistel RVR-i varem saanud patsientidel, tuleb darunaviiri kasutamisel juhinduda genotüübi testimisel saadud tulemustest (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega tervishoiutöötaja. Pärast ravi alustamist darunaviiriga tuleb patsientidele soovitada, et nad ei muudaks annust, ravimvormi ega katkestaks ravi, ilma et nad oleksid nõu pidanud oma tervishoiutöötajaga.

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

Annustamine

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

Retroviirusvastast ravi (RVR) varem mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas manustatuna koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas ja koos toiduga. Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.

RVR-i varem saanud täiskasvanud patsiendid

Soovitatavad annustamisskeemid on järgmised:

- RVR-i varem saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\ 000$ koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga. Darunaviir 400 mg ja 800 mg tablette võib kasutada ka annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel.
 - Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on soovitatav raviskeem 600 mg kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koos toiduga. Vt Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg või 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.
- * DRV RAM-id: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ja L89V.

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

Darunaviiri soovitatav annustamisskeem on 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased või vanemad noorukid). Annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel võib kasutada Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg tablette. Darunaviiriga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

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

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

Soovitatav annustamisskeem on järgmine.

- Varem RVR-i saanud patsientidel, kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on $< 100\ 000$ koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.1), võib kasutada annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos toiduga või 800 mg üks kord ööpäevas koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga (12-aastased või vanemad noorukid). Annustamisskeemi 800 mg üks kord ööpäevas kohaldamisel võib kasutada Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg tablette. Darunaviiriga koos manustatava kobitsistaadi annust alla 12-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

- Kõigil teistel RVR-i varem saanud patsientidel või juhul kui HIV-1 genotüübi määramine ei ole võimalik, on annustamisskeem kirjeldatud Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõttes.
- * DRV RAM-id: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ja L89V.

Nõuanne vahelejäänud annuste kohta

Juhul kui darunaviiri ja/või kobitsistaadi või ritonaviiri annus on hilineunud tavalise manustamisajaga võrreldes kuni 12 tundi, tuleb patsiendile selgitada, et ta võtaks ettenähtud darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri annuse koos toiduga sisse niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödas rohkem kui 12 tundi, siis vahelejäänud annust võtta ei tohi ning patsient peab edaspidi järgima oma tavalist ravimi võtmise skeemi.

See juhend põhineb darunaviiri poolestusajal kobitsistaadi või ritonaviiriga koosmanustamisel ning soovituslikul ligikaudu 24-tunnisel annustamisintervallil.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta koos toiduga uus Darunavir Viatrix'e annus koos kobitsistaadi või ritonaviiriga. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei ole tal vaja võtta uut Darunavir Viatrix'e annust koos kobitsistaadi või ritonaviiriga enne kui järgmisel tavapärasel raviskeemis määratud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed kasutamise kohta selles patsientide grupis on piiratud ja seetõttu tuleb darunaviiri kasutada selles vanusegrupis ettevaatusega (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Maksakahjustus

Darunaviir metaboliseeritakse maksa kaudu. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientide korral ei ole vaja annustamist kohandada, siiski tuleb darunaviiri kasutamisel olla ettevaatlik. Ei ole andmeid farmakokineetika kohta raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustuse korral võib darunaviiri plasmakontsentratsioon suurenedada ning ohutusprofiil halveneda. Seetõttu raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsiendid ei tohi darunaviiri kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kobitsistaadi ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nendel patsientidel anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarset sekretsiooni ja võib põhjustada seerumi kreatiniinisalduse mõõdukat suurenemist ja kreatiniini kliirensi mõõdukat vähenemist. Seetõttu võib kreatiniini kliirensi kasutamine neerude eritusmahu hindamiseks olla eksitav. Kui mistahes ravimite (nt emtritsitabiin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil (fumaraadi, fosfaadi või suksinaadina) või adefoviirdipovoksiil) annuse kohandamine sõltub kreatiniini kliirensist, ei tohi seetõttu kobitsistaatravi darunaviiri farmakokineetilise võimendajana alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 70 ml/min.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Lapsed

Darunaviiri ei tohi kasutada:

- alla 3-aastastel lastel ohutusega seotud probleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ega
- alla 15 kg kaaluvatel patsientidel, sest selles populatsioonis ei ole piisaval arvul patsientidel annus kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

3...11-aastastel lastel kehakaaluga < 40 kg ei tohi darunaviiri koos kobitsistaadiga kasutada, sest nende laste puhul ei ole kasutatavat kobitsistaadi annust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Darunavir Viatris 400 mg ja 800 mg tabletid ei ole sellele patsiendirühmale sobivad. Saadaval on teised ravimvormid: vt Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Raseduse ja sünnitusjärgsel ajal ei ole darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine vajalik. Darunaviiri/ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2).

Ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri/ritonaviiri kasutamist.

Manustamisviis

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid Darunavir Viatris't koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga 30 minuti jooksul pärast toidukorra lõppu. Toidu tüüp ei mõjuta ekspositsiooni darunaviirile (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsiendid.

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

Kehtib kas ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta:

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

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

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

Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud darunaviir inhibeerib nende toimeainete, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st, eritumist, mis põhjustab samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi selliste ravimitega, mille suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega. Need toimeained hõlmavad järgmisi ravimeid:

- alfososiin;
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, ivabradiin, kinidiin, ranolasiin;
- astemisool, terfenadiin;
- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.5);
- tungaltera derivaadid (nt dihidroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin);
- elbasviir/grasopreviir;

- tsisapriid;
- dapoksetiin;
- domperidoon;
- naloksegool;
- lurasidoon, pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- pimosiid, kvetiapiin, sertindool (vt lõik 4.5);
- triasolaam, suukaudne midasolaam (vt lõik 4.5 „Parenteraalselt manustatava midasolaami ettevaatusabinõud“);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, avanafiil;
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (vt lõik 4.5);
- tikagreloor (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Darunaviiri 400 mg ja 800 mg tuleb alati kasutada suukaudselt koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga kui tema farmakokineetikat võimendava ravimiga ning koos teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 5.2). Enne ravi alustamist darunaviiriga tuleb seega vajaduse korral lugeda kobitsistaadi ja ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri annuse suurendamine rohkem kui lõigus 4.2 ettenähtud annus, ei mõjutanud oluliselt darunaviiri kontsentratsiooni ning seda ei soovitata. Kobitsistaadi või ritonaviiri annuse muutmine ei ole soovitatav.

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

RVR-i varem saanud patsiendid – annustamine üks kord ööpäevas

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

Lapsed

Darunaviiri ei soovitata kasutada alla 3-aastastel või alla 15 kg kehakaaluga lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Rasedus

Darunaviiri/ritonaviiri tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu ületab võimalikud riskid.

Ettevaatus on vajalik rasedatel, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad darunaviiri ekspositsiooni vähendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

On tõestatud, et ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab darunaviiri madalat ekspositsiooni, kusjuures C_{min} tase langeb ligikaudu 90% (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi enam tagada piisavat võimendavat mõju. Darunaviiri ekspositsiooni oluline langus võib põhjustada virooloogilist ebaõnnestumist ning suurendab riski HIV infektsiooni ülekandumiseks emalt lapsele. Seetõttu ei tohi raseduse ajal alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal

darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6). Alternatiivse võimalusena võib kaaluda darunaviiri koos väikese annuse ritonaviiriga.

Eakad

Kuna darunaviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe, peab olema ettevaatlik darunaviiri manustamisel eakatele patsientidele, sagedamini esineva maksafunktsiooni languse ning kaasuvate haiguste või muu ravi saamise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasked nahareaktsioonid

Darunaviiri/ritonaviiri kliinilise arendusprogrammi (N = 3063) jooksul teatati 0,4% patsientidest rasketest nahareaktsioonidest, millega võis kaasneda palavik ja/või transaminaaside aktiivsuse tõus. Harva (< 0,1%) teatati DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja Stevensi-Johnsoni sündroomist ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on teatatud toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ja ägedast generaliseerunud eksantematoosist pustuloosist. Raskete nahareaktsioonide nähtude ja sümptomite tekkel tuleb darunaviiri kasutamine otsekohe lõpetada. Need on muuhulgas (kuid mitte ainult) raske lööve või lööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesevalud, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja/või eosinofiilia.

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

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

Maksatoksilisus

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

Enne darunaviiri koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga ravi alustamist tuleb teostada vastavad laboratoorsed uuringud ja patsiente tuleb ravi jooksul jälgida. Olemasoleva kroonilise hepatiidi, tsirroosi või ravielse transaminaaside aktiivsuse tõusuga patsientidel tuleb sagedamini kontrollida ASAT/ALAT väärtusi, eriti esimeste darunaviiri koos kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiriga ravikuude jooksul.

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

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral ei ole darunaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, mistõttu on darunaviir raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiendid peavad darunaviiri kasutama ettevaatusega sidumata darunaviiri plasmakonsentratsioon tõusu tõttu (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientide puhul ei ole vaja darunaviiri/ritonaviiri annust muuta ega rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Kuna darunaviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt olulisel määral eemaldatavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel. Seega pole vaja tarvitusele võtta erilisi ettevaatusabinõusid ega annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Kobitsistaati ei ole uuritud dialüüsi saavatel patsientidel ja seega ei saa nende patsientide puhul anda soovitusi darunaviiri/kobitsistaadi kasutamiseks (vt lõik 4.2).

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

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata, kas samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja kobitsistaadi manustamine on seotud neerudepoolse kõrvaltoimete suurema tekkeriskiga kui raviskeemid, milles kasutatakse tenofoviirdisoproksiili ilma kobitsistaadita.

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud veritsuste (sh spontaansete nahahematoomide ja hemartrooside) sagenemist. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Kuigi toimemehhanism ei ole selge, arvatakse, et seos on põhjuslik. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada veritsusohu suurenemisest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Osteonekroos

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

Immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* (varem tuntud nime all *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletiknähtudele ja vajadusel alustada ravi. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud *herpes simplex* ja *herpes zosteri* aktiveerumist darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri koosmanustamise korral.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit). Kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on siiski varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Mitmed koostoimete uuringud on läbi viidud darunaviiri soovitatavast annusest väiksemate annustega. Seega on võimalik, et mõju samaaegselt manustatavate ravimite toimele on alahinnatud, ning võimalik, et on näidustatud kliiniline jälgimine ravimi ohutuse suhtes. Täielik teave koostoimete kohta teiste ravimipreparaatidega on esitatud lõigus 4.5.

Farmakokineetilised võimendajad ja samal ajal kasutatavad ravimid

Darunaviiril on sõltuvalt võimendamisest, kas ritonaviiri või kobitsistaadiga, erinevad koostoimete profiilid:

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

Efavirensi ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C_{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi. Vt Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg ja 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtteid (vt lõik 4.5).

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

Darunavir Viatrix sisaldab naatriumi

Darunavir Viatrix 400 mg ja 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (võimendajana ritonaviir)

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

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

Ravimid, mis mõjutavad darunaviiri ekspositsiooni (võimendajana kobitsistaat)

Darunaviir ja kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A kaudu ja samaaegne CYP3A indutseerijate manustamine võib seega põhjustada darunaviiri subterapeutilist plasma ekspositsiooni. Kobitsistaadiga võimendatud darunaviir on tundlikum CYP3A induksioonile kui ritonaviiriga võimendatud darunaviir: darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega (nt liht-naistepuna ürt, rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Darunaviiri/kobitsistaadi samaaegne manustamine nõrkade või mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens, etraviriin, nevirapiin, flutikasoon ja bosentaan) ei ole soovitatav (vt koostoimete tabelit allpool).

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

Ravimid, mida võib mõjutada ritonaviiriga võimendatud darunaviir

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

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

Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos ravimitega, mille aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid) moodustuvad CYP3A kaudu, võib põhjustada selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) vähenenud kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia ravitoime kadumiseni (vt koostoimete tabel allpool).

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

Kliiniline uuring, kus kasutati tsütokroomide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite kokteili, näitas CYP2C9 ja CYP2C19 aktiivsuse tõusu ning CYP2D6 inhibeerimist darunaviir/ritonaviir juuresolekul; tulemust võib seostada madalas annuses ritonaviiri juuresolekuga. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nagu flekaniid, propafenoon, metoprolol) koosmanustamise tulemusena võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta, mis omakorda võib suurendada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Darunaviiri ja ritonaviiri ning peamiselt CYP2C9 (nagu varfariin) ja CYP2C19 (nagu metadoon) kaudu metaboliseeruvate ravimite koosmanustamise tulemusena võib nende ravimite süsteemne ekspositsioon väheneda, mis omakorda võib vähendada või lühendada nende terapeutilist toimet.

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

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

Ravimid, mida võib mõjutada kobitsistaadiga võimendatud darunaviir

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

Erinevalt ritonaviirist ei indutseeri kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1-e. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta lugege kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Darunaviiri koostoimete profiil sõltub sellest, kas selle farmakokineetilise võimendajana on kasutatud ritonaviiri või kobitsistaati. Seetõttu võib darunaviiril, sõltuvalt sellest, kas seda võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga, olla erinevaid soovitusi samal ajal manustatavate ravimite suhtes. Tabelis toodud koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud kobitsistaadiga võimendatud darunaviiri kohta. Kui ei ole näidatud teisiti, kehtivad samad soovitusel. Rohkema teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Darunaviiri/ritonaviiri koostoimed retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimitega on loetletud allolevas tabelis. Iga farmakokineetilise parameetri juures oleva noole suund põhineb 90% usaldusvahemikul, kusjuures keskmine geomeetriline suhtarv on vahemikus 80...125% (↔), sellest allpool (↓) või ülevalpool (↑) [ei ole määratud – “ND” (*not determined*)].

Alljärgnevas tabelis on farmakokineetiline võimendaja täpsustatud, kui soovitusel erinevad. Kui soovitusel on darunaviiri võimendamisel väikeses annuses ritonaviiri või kobitsistaadiga samad, kasutatakse mõistet „võimendatud darunaviir“.

Alljärgnev ravimikoostoimete näitlik loend ei ole täielik ja seepärast tuleb iga ravimi puhul, mida manustatakse koos darunaviiriga, hoolikalt tutvuda ravimiteabega, et saada teavet metabolismitee, koostoimete radade, võimalike riskide ja eritegevuste, mis on vajalikud ravimite samaaegse manustamise korral, kohta.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitusel
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID, HIV-VASTASED RAVIMID		
<i>Integraasihela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir	dolutegraviiri AUC ↓ 22% dolutegraviiri C _{24h} ↓ 38% dolutegraviiri C _{max} ↓ 11% darunaviir ↔* * Kasutades ristuva uuringu võrdlusi vanade farmakokineetiliste andmetega	Võimendatud darunaviiri ja dolutegraviiri võib kasutada annust kohandamata

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Raltegraviir	Mõned kliinilised uuringud näitavad, et raltegraviir võib põhjustada darunaviiri plasmakontsentratsioonide tagasihoidlikku vähenemist.	Praegusel hetkel tundub, et raltegraviiri toime darunaviiri plasmakontsentratsioonile ei ole kliiniliselt oluline. Võimendatud darunaviiri ja raltegraviiri võib kasutada annust kohandamata.
Nukleo(s)iid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC ↓ 9% didanosiooni C _{min} ND didanosiooni C _{max} ↓ 16% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri ja didanosiooni võib kasutada ilma annust kohandamata. Didanosiooni tuleb manustada tühja kõhuga, seega peab seda manustama 1 tund enne või 2 tundi pärast võimendatud darunaviiri andmist koos toiduga.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas [‡]	tenofoviiri AUC ↑ 22% tenofoviiri C _{min} ↑ 37% tenofoviiri C _{max} ↑ 24% #darunaviiri AUC ↑ 21% #darunaviiri C _{min} ↑ 24% #darunaviiri C _{max} ↑ 16% (tenofoviiri ↑ toime tõttu MDR-1 transpordile neerutuubulites)	Võimendatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga on näidustatud neerude funktsiooni jälgimine, eeskätt olemasoleva süsteemse või neeruhaigusega patsientidel või nefrotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel. Darunaviir koos kobitsistaadiga vähendab kreatiini kliirensit. Vt lõik 4.4 kui kreatiini kliirensit kasutatakse tenofoviirdisoproksiili annuse kohandamiseks.
Emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid ↔ Tenofoviir ↑	Kasutamisel koos võimendatud darunaviiriga on emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi soovitatav annus 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Abakaviir Emtritsitabiin Lamivudiin Stavudiin Zidovudiin	Ei ole uuritud. Teiste NRTI-de zidovudiini, emtritsitabiini, stavudiini, lamivudiiniga, mis erituvad põhiliselt neerude kaudu, ja abakaviiriga, mille metabolism ei ole CYP450 vahendatud, ei ole erinevate eliminatsiooniteede tõttu oodata koostoimeid nimetatud ravimite ning võimendatud darunaviiri vahel.	Võimendatud darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri võib koos nende NRTI-dega kasutada ilma annust kohandamata. Darunaviir koos kobitsistaadiga vähendab kreatiini kliirensit. Vt lõik 4.4, kui kreatiini kliirensit kasutatakse emtritsitabiini või lamivudiini annuse kohandamiseks.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Mitenukleo(s)tüüd-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas	efavirensi AUC ↑ 21% efavirensi C _{min} ↑ 17% efavirensi C _{max} ↑ 15% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↓ 31% #darunaviiri C _{max} ↓ 15% (efavirensi ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu) (darunaviiri ↓ CYP3A induktsiooni tõttu)	Darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri kombineerimisel efavirensiga võib olla näidustatud kliiniline jälgimine efavirensi suurenenud ekspositsiooniga seostuva kesknärvisüsteemi toksilisuse suhtes. Efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg kombinatsioon üks kord ööpäevas võib põhjustada darunaviiri suboptimaalset C _{min} . Kui efavirensi ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi (vt lõik 4.4). Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Etraviriin 100 mg kaks korda ööpäevas	etraviriini AUC ↓ 37% etraviriini C _{min} ↓ 49% etraviriini C _{max} ↓ 32% darunaviiri AUC ↑ 15% darunaviiri C _{min} ↔ darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiri ja etraviriiniga 200 mg kaks korda ööpäevas võib kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas	nevirapiini AUC ↑ 27% nevirapiini C _{min} ↑ 47% nevirapiini C _{max} ↑ 18% #darunaviir: kontsentratsioonid olid kooskõlas varasemate andmetega (nevirapiini ↑ CYP3A inhibeerimise tõttu)	Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos nevirapiiniga kasutada ilma annust kohandamata. Samaaegne manustamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Rilpiviriin 150 mg üks kord ööpäevas	rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri võib koos rilpiviriiniga kasutada ilma annust kohandamata.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Proteaasi inhibiitorid (PI-d) – ilma täiendava väikeses annuses ritonaviiriga[†]		
Atasaviir 300 mg üks kord ööpäevas	<p>atasanaviiri AUC ↔ atasanaviiri C_{min} ↑ 52% atasanaviiri C_{max} ↓ 11% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C_{min} ↔ #darunaviiri C_{max} ↔</p> <p>Atasaviir: võrreldi atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas vs atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis darunaviir/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis atasanaviiriga 300 mg üks kord ööpäevas.</p>	<p>Darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga võib koos atasanaviiriga kasutada ilma annust kohandamata.</p> <p>Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.2).</p>
Indinaviir 800 mg kaks korda ööpäevas	<p>indinaviiri AUC ↑ 23% indinaviiri C_{min} ↑ 125% indinaviiri C_{max} ↔ #darunaviiri AUC ↑ 24% #darunaviiri C_{min} ↑ 44% #darunaviiri C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinaviir: võrreldi indinaviir/ritonaviir 800/100 mg kaks korda ööpäevas vs indinaviir/darunaviir/ritonaviir 800/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis indinaviiriga 800 mg kaks korda ööpäevas</p>	<p>Kasutades kombinatsioonis darunaviiri ja koos väikeses annuses ritonaviiriga võib talumatuse korral olla õigustatud indinaviiri annuse kohandamine 800 mg-lt kaks korda ööpäevas 600 mg-le kaks korda ööpäevas.</p> <p>Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).</p>
Sakvinaaviir 1000 mg kaks korda ööpäevas	<p>#darunaviiri AUC ↓ 26% #darunaviiri C_{min} ↓ 42% #darunaviiri C_{max} ↓ 17% #sakvinaaviiri AUC ↓ 6% #sakvinaaviiri C_{min} ↓ 18% #sakvinaaviiri C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakvinaaviir: võrreldi sakvinaaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas vs sakvinaaviir/darunaviir/ritonaviir 1000/400/100 mg kaks korda ööpäevas Darunaviir: võrreldi darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas vs darunaviir/ritonaviir 400/100 mg kombinatsioonis sakvinaaviiriga 1000 mg kaks korda ööpäevas</p>	<p>Darunaviiri koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiriga ei ole soovitatav kombineerida sakvinaaviiriga.</p> <p>Darunaviiri kombinatsioonis kobitsistaadiga ei tohi kasutada koos teiste retroviirusvastaste ainetega, mille korral on farmakokineetiliseks võimendamiseks vajalik samaaegne CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).</p>

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

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
ANTIBIOOTIKUM		
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	klaritromütsiini AUC ↑ 57% klaritromütsiini C _{min} ↑ 174% klaritromütsiini C _{max} ↑ 26% #darunaviiri AUC ↓ 13% #darunaviiri C _{min} ↑ 1% #darunaviiri C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioonid ei olnud määratavad kombineerimisel koos darunaviiri/ritonaviiriga. (klaritromütsiini ↑ CYP3A inhibeerimise ja P-gp võimaliku inhibeerimise tõttu)	Klaritromütsiini kombineerimisel võimendatud darunaviiriga tuleb rakendada ettevaatust. Neerukahjustusega patsientide korral tuleb vaadata klaritromütsiini ravimi omaduste kokkuvõttest soovituslikku annust.
ANTIKOAGULANT/TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITOR		
Apiksabaan Rivaroksabaan	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri ja nende antiokoagulantide samaaegsel manustamisel võib suurendada antikoagulantide kontsentratsioon. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri kasutamine koos otsese toimega suukaudse antikoagulandiga (<i>direct oral anticoagulant</i> , DOAC), mis metaboliseerub CYP3A4 kaudu ja mida transporditakse P-gp kaudu, ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada veritsusriski suurenemist.
Dabigatraaneteksilaat Edoksabaan	dabigatraaneteksilaat (150 mg): <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 72% dabigatraan C _{max} ↑ 64% <u>darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks</u> <u>kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 18% dabigatraan C _{max} ↑ 22% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg</u> <u>ühikordne annus:</u> dabigatraan AUC ↑ 164% dabigatraan C _{max} ↑ 164% <u>darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks</u> <u>kord ööpäevas:</u> dabigatraan AUC ↑ 88% dabigatraan C _{max} ↑ 99%	Darunaviir/ritonaviir: tuleb kaaluda kliinilist jälgimist ja/või DOAC annuse vähendamist, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos <u>darunaviiri</u> /rtv-ga. Darunaviir/kobitsistaat: kliiniline jälgimine ja annuse vähendamine on vajalik, kui DOAC, mida transporditakse P-gp kaudu, kuid ei metaboliseerita CYP3A4 kaudu (sh dabigatraaneteksilaat ja edoksabaan), manustatakse koos <u>darunaviiri</u> /cobi-ga.
Tikagreloor	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud <u>darunaviiri</u> samaaegne manustamine koos tikagrelooriga suurendada tikagreloori kontsentratsiooni (CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine).	Võimendatud darunaviiri ja tikagreloori samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Klopidogreel	Ei ole uuritud. Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga vähendab eeldatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi kontsentratsioone plasmas, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet.	Klopidogreeli samaaegne manustamine võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi trombotsüütide agregatsiooni pärssivaid ravimeid, mida CYP inhibeerimine ega indutseerimine ei mõjuta (nt prasugreel).
Varfariin	Ei ole uuritud. Manustamine koos võimendatud darunaviiriga võib mõjutada varfariini kontsentratsiooni.	Varfariini kombineerimisel võimendatud darunaviiriga soovitatakse jälgida protrombiiniaega (<i>international normalized ratio</i> , INR).
ANTI-KONVULSANDID		
Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Fenobarbitaal ja fenütoiin vähendavad tõenäoliselt darunaviiri ja selle farmakokineetilise võimendaja sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon)	Darunaviiri koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiriga ei tohi kasutada kombinatsioonis nende ravimitega. Nende ravimite kasutamine koos darunaviiri/kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	karbamasepiini AUC ↑ 45% karbamasepiini C _{min} ↑ 54% karbamasepiini C _{max} ↑ 43% darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 15% darunaviiri C _{max} ↔	Darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole soovitatav. Kui esineb vajadus kombineerida darunaviiri/ritonaviiri karbamasepiiniga, tuleb patsiente jälgida võimalike karbamasepiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Tuleb jälgida karbamasepiini kontsentratsiooni ning tiitrida selle annust adekvaatse ravivastuseni. Tulemuste alusel võib samaaegse darunaviiri/ritonaviiri ravi korral osutada vajalikuks karbamasepiini annuse vähendamine 25% kuni 50%. Karbamasepiini kasutamine koos darunaviiri ja kobitsistaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Klonasepaam	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine klonasepaamiga võib suurendada klonasepaami kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel klonasepaamiga on soovitatav kliiniline jälgimine.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
ANTIDEPRESSANDID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas	paroksetiini AUC ↓ 39% paroksetiini C _{min} ↓ 37% paroksetiini C _{max} ↓ 36% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↔ #darunaviiri C _{max} ↔	Kui antidepressante manustatakse koos võimendatud darunaviiriga, on soovitatav antidepressantide annuse tiitrimine, mis põhineb antidepressandile reageerimise kliinilisel hindamisel. Lisaks tuleb patsientidel, kes saavad nende antidepressantide stabiilset annust ja kes alustavad ravi võimendatud darunaviiriga, jälgida reageerimist antidepressantidele.
Sertraliin 50 mg üks kord ööpäevas	sertraliini AUC ↓ 49% sertraliini C _{min} ↓ 49% sertraliini C _{max} ↓ 44% #darunaviiri AUC ↔ #darunaviiri C _{min} ↓ 6% #darunaviiri C _{max} ↔ Vastupidi darunaviiri/ritonaviiri andmetele võib darunaviir/kobitsistaat suurendada nende antidepressantide plasmakontsentratsioone (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine).	
Amitriptüliin Desipramiin Imipramiin Nortriptüliin Trasodoon	Võimendatud darunaviiri ja nende antidepressantide samaaegne kasutamine võib suurendada antidepressantide kontsentratsioone. (CYP2D6 ja/või CYP3A inhibeerimine)	Kui võimendatud darunaviiri manustatakse koos nende antidepressantidega, on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalik võib olla antidepressandi annuse kohandamine.
DIABEEDIVASTASED RAVIMID		
Metformiin	Ei ole uuritud. Teoreetiliste kaalutluste põhjal suurendab koos kobitsistaadiga manustatud darunaviir tõenäoliselt metformiini plasmakontsentratsioone. (MATE1 inhibeerimine)	Patsientide puhul, kes võtavad darunaviiri koos kobitsistaadiga, on soovitatav hoolikas jälgimine ja metformiini annuse kohandamine (ei kehti, kui darunaviiri manustatakse koos ritonaviiriga).
ANTIEMEETIKUMID		
Domperidoon	Ei ole uuritud.	Domperidooni samaaegne manustamine koos võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud.
SEENTEVASTASED RAVIMID		
Vorikonasool	Ei ole uuritud. Ritonaviir võib vähendada vorikonasooli sisaldust plasmas. (CYP450 ensüümide induktsioon) Vorikonasooli kontsentratsioonid võivad suurenedada või väheneda, kui seda manustatakse koos darunaviiri ja kobitsistaadiga (CYP450 ensüümide inhibeerimine).	Vorikonasooli ei tohi kombineerida võimendatud darunaviiriga, välja arvatud juhul, kui kahju/riski suhte hindamine õigustab vorikonasooli kasutamist.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Flukonasool Isavukonasool Itrakonasool Posakonasool Klotrimasool	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir võib suurendada seenevastaste ravimite plasmakontsentratsioone ja posakonasool, isavukonasool, itrakonasool või flukonasool võivad suurendada darunaviiri kontsentratsioone. (CYP3A ja/või P-gp inhibeerimine) Ei ole uuritud. Klotrimasooli samaaegsel süsteemsel manustamisel koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada darunaviiri ja/või klotrimasooli kontsentratsioon plasmal. darunaviiri AUC _{24h} ↑ 33% (populatsiooni farmakokineetilise mudeli alusel)	Vajalik on ettevaatus ja kliiniline jälgimine. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Ei ole uuritud. Kolhitsiini samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada kolhitsiini ekspositsiooni. (CYP3A ja/või P-gp inhibitsioon)	Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel, kes vajavad ravi võimendatud darunaviiriga, on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiini ravi. Neeru- või maksakahjustusega patsientidele on kolhitsiini ja võimendatud darunaviiri kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/ lumefantriin 80/480 mg, 6 annust ravi alustamisel, 8, 24, 36, 48, ja 60 tunni järel	artemeeter AUC ↓ 16% artemeeter C _{min} ↔ artemeeter C _{max} ↓ 18% dihüdroartemesiniin AUC ↓ 18% dihüdroartemesiniin C _{min} ↔ dihüdroartemesiniin C _{max} ↓ 18% lumefantriin AUC ↑ 175% lumefantriin C _{min} ↑ 126% lumefantriin C _{max} ↑ 65% darunaviir AUC ↔ darunaviir C _{min} ↓ 13% darunaviir C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri kombinatsiooni artemeetri/lumefantriiniga võib kasutada ilma annust kohandamata; sellest hoolimata tuleb lumefantriini ekspositsiooni suurenemise tõttu kombinatsiooni kasutada ettevaatusega.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Ei ole uuritud. Rifapentiin ja rifampitsiin on tugevad CYP3A indutseerijad ja on näidatud, et see põhjustab teiste proteaasi inhibiitorite kontsentratsiooni järsku langust, mille tulemuseks võib olla viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse teke (CYP450 ensüümide induktsioon). Püüdes vähenenud ekspositsiooni suurendada, tõstes koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatavate teiste proteaasi inhibiitorite annust, täheldati rifampitsiiniga maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifapentiini ja võimendatud darunaviiri kombinatsioon ei ole soovitatav. Rifampitsiini kombinatsioon võimendatud darunaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Rifabutiin 150 mg üks kord ülepäeviti	<p>rifabutiini AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabutiini C_{min}** ↑ ND</p> <p>rifabutiini C_{max}** ↔</p> <p>darunaviiri AUC ↑ 53%</p> <p>darunaviiri C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunaviiri C_{max} ↑ 39%</p> <p>** rifabutiini aktiivsete ühendite summa (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit)</p> <p>Koostoimete uuringus näidati rifabutiini võrreldavat ööpäevast süsteemset ekspositsiooni manustamisel 300 mg üks kord ööpäevas eraldi ning 150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga (600/100 mg kaks korda ööpäevas), kusjuures ööpäevane ekspositsioon aktiivse metaboliidi 25-<i>O</i>-desatsetüülrifabutiini suhtes suurenes ligikaudu 10 korda. Lisaks sellele suurenes rifabutiini aktiivsete ühendite (ravim + 25-<i>O</i>-desatsetüülmetaboliit) summaarne AUC 1,6 korda, samas C_{max} säilitas võrreldava taseme. Võrdleavad andmed üks kord ööpäevas võetava 150 mg referentsannusega puuduvad.</p> <p>(Rifabutiin on CYP3A indutseerija ja substraat.) Rifabutiini (150 mg üks kord ööpäevas ülepäeviti) manustamisel koos darunaviiri ja koos sellega manustatava 100 mg ritonaviiriga täheldati darunaviiri süsteemse ekspositsiooni suurenemist.</p>	<p>Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsioonravi saavatel patsientidel on õigustatud tavapärase 300 mg ööpäevase rifabutiini annuse vähendamine 75% (s.o 150 mg rifabutiini üks kord ööpäevas ülepäeviti) ja kõrgendatud jälgimine rifabutiini põhjustatud kõrvaltoimete osas. Ohutuslaste probleemide korral tuleb kaaluda rifabutiini annustamisintervalli täiendavat pikendamist ja/või rifabutiini kontsentratsiooni jälgimist. HIV-nakkusega patsientide korral tuleb nõuetekohaseks tuberkuloosiraviks järgida vastavat ravijuhendit.</p> <p>darunaviiri/ritonaviiri ohutusprofiili põhjal ei õigusta rifabutiini juuresolekul esinev darunaviiri suurenenud ekspositsioon darunaviiri/ritonaviiri annuse kohandamist.</p> <p>Farmakokineetilise modelleerimise alusel on selline annuse 75% vähendamine rakendatav ka patsientidele, kes saavad rifabutiini teistsugustes annustes kui 300 mg ööpäevas.</p> <p>Darunaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav.</p>
ANTINEOPLASTILISED RAVIMID		
Dasatiniib Nilotiniib Vinblastiin Vinkristiin	<p>Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud darunaviiri nende antineoplastiliste ravimite plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Nende ravimite kontsentratsioonid võivad võimendatud darunaviiriga samaaegsel manustamisel suurened ja põhjustada nende ravimitega seotud kõrvaltoimete esinemise sagenemist. Kombineerides ühte nendest antineoplastilistest ravimitest võimendatud darunaviiriga, on vajalik ettevaatus.</p>
Everoliimus Irinotekaani		<p>Samaaegne everoliimuse või irinotekaani ja võimendatud darunaviiri kasutamine ei ole soovitatav.</p>

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
ANTIPSÜHHOOTIKUMID/NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest kvetiapiiniga seotud toksiline toime võib tugevneda. Suurenenud kvetiapiini kontsentratsioonid võivad viia koomani (vt lõik 4.3).
Perfenasiin Risperidoon Tioridasiin	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir suurendab eeldatavalt nende antipsühhootikumide plasmakontsentratsioone. (CYP3A, CYP2D6 ja/või P-gp inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiriga samaaegsel manustamisel võib olla vajalik nende ravimite annuse vähendamine.
Lurasidoon Pimosiid Sertindool		Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos lurasidooni, pimosiidi või sertindooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BEETABLOKAATORID		
Karvedilool Metoprolol Timolool	Ei ole uuritud. Eeldatavalt suurendab võimendatud darunaviir nende beetablokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP2D6 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja beetablokaatorite samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb beetablokaatorite annuse vähendamist.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Ei ole uuritud. Võimendatud darunaviir võib suurendada kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioone. (CYP3A ja/või CYP2D6 inhibeerimine)	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos võimendatud darunaviiriga on soovitatav kliiniline jälgimine ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
KORTIKOSTEROIDID		
Kortikosteroidid, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP3A kaudu (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon)	<p>Flutikasoon: kliinilises uuringus, milles tervetele isikutele manustati 7 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg ritonaviiri kapsleid koos 50 µg intranasaalselt manustatud flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas), suurenes oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% CI 82%...89%). Flutikasooni inhaleerimisel on oodata tugevamat toimet. Patsientidel, kes on kasutanud ritonaviiri koos inhaleeritud või intranasaalselt manustatud flutikasooniga, on teatatud kortikosteroidide süsteemsetest toimetest, sealhulgas Cushingi sündroomist ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri kontsentratsioonile plasmas ei ole teada.</p> <p>Muud kortikosteroidid: koostoimet pole uuritud. Nende ravimite plasmakontsentratsioonid võivad suurenedada, kui neid manustatakse koos võimendatud darunaviiriga, mistõttu väheneb seerumi kortisoolisisaldus.</p>	<p>Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse CYP3A kaudu (kõik manustamisteed), võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete tekkeriski, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimine.</p> <p>Samaaegne manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu patsiendile ületab riski. Sellisel juhul tuleb patsiente jälgida süsteemsete kortikosteroidide toimete suhtes.</p> <p>Eriti pikaajalise kasutamise korral tuleb kaaluda teiste, CYP3A metabolismist vähem sõltuvate kortikosteroidide, näiteks beklometasooni manustamist.</p>
Deksametasoon (süsteemne)	Ei ole uuritud. Deksametasoon võib vähendada darunaviiri sisaldust plasmas. (CYP3A induktsioon)	Süsteemselt manustatavat deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse kombinatsioonis võimendatud darunaviiriga.
ENDOTELIAALSETE REPTSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Ei ole uuritud. Bosentaani samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada bosentaani sisaldust plasmas. Eeldatavalt vähendab bosentaan darunaviiri ja/või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone (CYP3A induktsioon)	<p>Samaaegsel manustamisel darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga tuleb jälgida patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes.</p> <p>Darunaviiri ja kobitsistaadi manustamine koos bosentaaniga ei ole soovitatav.</p>
OTSESE TOIMEGA VIIRUSVASTASED AINED, C-HEPATIIDIVIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
NS3-4A proteaasi inhibiitorid		
Elbasviir/grasopreviir	Võimendatud darunaviiri manustamine võib suurendada grasopreviiri ekspositsiooni. (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Glekapreviir/ pibrentasviir	Teoreetiliste kaalutluste põhjal võib võimendatud darunaviir suurendada glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsiooni. (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/3 inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Liht-naistepuna ürt vähendab eeldatavasti darunaviiri või selle farmakokineetilise võimendaja plasmakontsentratsioone. (CYP450 induksioon)	Võimendatud darunaviiri ei tohi kasutada samaaegselt liht-naistepuna ürtil (<i>Hypericum perforatum</i>) sisalduvate preparaatidega (vt lõik 4.3). Kui patsient juba võtab liht-naistepuna ürtil, tuleb selle kasutamine lõpetada ja võimalusel kontrollida viiruse taset. Darunaviiri ekspositsioon (ning ka ritonaviiri ekspositsioon) võib liht-naistepuna ürtil kasutamise lõpetamisel suurened. Indutseeriv toime võib püsida kuni vähemalt 2 nädalat pärast liht-naistepuna ürtil kasutamise lõpetamist.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin	Ei ole uuritud. Lovastatiini ja simvastatiini sisaldus plasmas suureneb eeldatavasti märgatavalt, kui neid manustatakse koos võimendatud darunaviiriga. (CYP3A inhibeerimine)	Lovastatiini või simvastatiini suurenenud sisaldus plasmas võib põhjustada müopaatiat, sealhulgas rabdomüolüüsi. Võimendatud darunaviiri samaaegne kasutamine koos lovastatiini või simvastatiiniga on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	#atorvastatiini 3...4-kordne AUC ↑ #atorvastatiini ≈5,5...10-kordne C _{min} ↑ #atorvastatiini ≈2-kordne C _{max} ↑ #darunaviir/ritonaviir atorvastatiini AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatiini C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatiini C _{min} ND ^Ω ^Ω koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui soovitakse atorvastatiini manustada koos võimendatud darunaviiriga, on soovitatav alustada atorvastatiini annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Atorvastatiini annust võib vastavalt kliinilisele ravivastusele järkjärgult suurendada.
Pravastatiin 40 mg üksikannus	pravastatiini AUC ↑ 81% [¶] pravastatiini C _{min} ND pravastatiini C _{max} ↑ 63% [¶] piiratud arvul isikutel täheldati kuni viiekordset suurenemist	Kui on vajalik pravastatiini ja võimendatud darunaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseimast võimalikust pravastatiini annusest ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise efekti saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Rosuvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	rosuvastatiini AUC ↑ 48% rosuvastatiini C _{max} ↑ 144% darunaviiri/ritonaviiri avaldatud andmete põhjal rosuvastatiini AUC ↑ 93% [§] rosuvastatiini C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatiini C _{min} ND [§] [§] koos darunaviiri/kobitsistaadiga 800/150 mg	Kui on vajalik rosuvastatiini ja võimendatud darunaviiri ning koos sellega manustatava väikeses annuses ritonaviiri manustamine, on soovitatav alustada väikseima võimaliku rosuvastatiini annusega ning tiitrida seda kuni soovitud kliinilise toime saavutamiseni, jälgides samal ajal ohutust.
TEISED LIPIIDE MODIFITSEERIVAD AINED		
Lomitapiid	Teoreetiliste arvestuste järgi võib oodata, et võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendab lomitapiidi kontsentratsioone. (CYP3A inhibeerimine)	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	[#] darunaviiri AUC ↔ [#] darunaviiri C _{min} ↔ [#] darunaviiri C _{max} ↔	Võimendatud darunaviiri võib manustada koos H ₂ -retseptorite antagonistidega ilma annust kohandamata.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Siroliimus Takroliimus Everoliimus	Ei ole uuritud. Manustamisel koos võimendatud darunaviiriga suureneb nende immunosupressantide ekspositsioon. (CYP3A inhibitsioon)	Koos manustamisel peab jälgima immunosupressiivse aine kontsentratsiooni plasmas. Võimendatud darunaviiri ja everoliimuse samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
INHALEERITAVAD BEEETA-AGONISTID		
Salmeterool	Ei ole uuritud. Salmeterooli samaaegne kasutamine koos võimendatud darunaviiriga võib suurendada salmeterooli sisaldust plasmas.	Salmeterooli kasutamine koos võimendatud darunaviiriga ei ole soovitatav. Kombinatsioon võib suurendada riski salmeterooli kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, südamepekslemine ja siinustahhükardia.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID/OPIOIDSÕLTUVUSE RAVI		
Metadoon individuaalne annus vahemikus 55 mg kuni 150 mg üks kord ööpäevas	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 15% R(-) metadooni C _{max} ↓ 24% Vastupidi võib darunaviir/kobitsistaat suurendada metadooni plasmakontsentratsioone (vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõte)	Võimendatud darunaviiriga koos manustamise alustamisel ei ole vaja metadooni annust kohandada. Siiski võib pikemaajalisel samaaegsel kasutamisel olla vajalik metadooni annuse kohandamine. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine, kuna mõnedel patsientidel võib osutuda vajalikuks säilitusravi kohandamine.
Buprenorfiin/ naloksoon 8/2 mg...16/4 mg üks kord ööpäevas	buprenorfiini AUC ↓ 11% buprenorfiini C _{min} ↔ buprenorfiini C _{max} ↓ 8% norbuprenorfiini AUC ↑ 46% norbuprenorfiini C _{min} ↑ 71% norbuprenorfiini C _{max} ↑ 36% naloksooni AUC ↔ naloksooni C _{min} ND naloksooni C _{max} ↔	Norbuprenorfiini farmakokineetiliste parameetrite suurenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud. Buprenorfiini annuse kohandamine ei pruugi olla vajalik, kui manustatakse koos võimendatud darunaviiriga, kuid soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine opiaadi toksilisuse nähtude suhtes.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Fentanüül Oksükodoon Tramadool	Teoreetiliste arvestuste põhjal võib võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine suurendada nende analgeetikumide kontsentratsioone plasmas. (CYP2DC ja/või CYP3A inhibeerimine)	Võimendatud darunaviiri samaaegsel manustamisel nende analgeetikumidega on soovitatav kliiniline jälgimine.
ÖSTROGEENIPÕHISED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon Etinüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üks kord ööpäevas)	drospirenooni AUC ↑ 58% ^ε drospirenooni C _{min} ND ^ε drospirenooni C _{max} ↑ 15% ^ε etinüülöstradiooli AUC ↓ 30% ^ε etinüülöstradiooli C _{min} ND ^ε etinüülöstradiooli C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε koos darunaviiri/kobitsistaadiga	Darunaviiri samaaegsel manustamisel koos drospirenooni sisaldava ravimpreparaadiga on soovitatav kliiniline jälgimine hüperkaleemia võimaluse tõttu.
Etinüülöstradiool Noretindroon 35 µg/1 mg üks kord ööpäevas	etinüülöstradiooli AUC ↓ 44% ^β etinüülöstradiooli C _{min} ↓ 62% ^β etinüülöstradiooli C _{max} ↓ 32% ^β noretindrooni AUC ↓ 14% ^β noretindrooni C _{min} ↓ 30% ^β noretindrooni C _{max} ↔ ^β ^β koos darunaviiri/ritonaviiriga	Östrogeenipõhiste kontratseptiivide manustamisel koos võimendatud darunaviiriga on soovitatav kasutada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravi eesmärgil, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeendefitsiidi nähtude suhtes.
OPIOIDIDE ANTAGONIST		
Naloksegool	Ei ole uuritud.	Võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos naloksegooliga on vastunäidustatud.
FOSFODIESTERAAS, TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Erektsioonihäirete raviks Avanafiil Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoimete uuringus [#] täheldati sildenafili võrreldavat süsteemset ekspositsiooni 100 mg sildenafili ühekordsel manustamisel eraldi ja 25 mg sildenafili ühekordsel manustamisel koos darunaviiri ja väikeses annuses ritonaviiriga.	Avanafiili ja võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Erektsioonihäirete puhul peab olema ettevaatlik, kui PDE-5 inhibiitoreid manustatakse samaaegselt koos võimendatud darunaviiriga. Kui on näidustatud võimendatud darunaviiri samaaegne manustamine koos sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga, on soovitatav sildenafili ühekordne annus, mis ei ületa 25 mg 48 tunni jooksul, vardenafiili ühekordne annus, mis ei ületa 2,5 mg 72 tunni jooksul või tadalafili ühekordne annus, mis ei ületa 10 mg 72 tunni jooksul.

KOOSTOIMED JA ANNUSTAMISSOOVITUSED MANUSTAMISEL KOOS TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
UROLOOGILISED RAVIMID		
Fesoterodiin Solifenatsiin	Ei ole uuritud.	Kasutada ettevaatusega. Jälgida fesoterodiini või solifenatsiini kõrvaltoimete suhtes, vajalik võib olla vähendada fesoterodiini või solifenatsiini annust.

Uuringud on läbi viidud soovitatavast annusest väiksemate darunaviiri annustega või erineva annustamiskeemi alusel (vt lõik 4.2 „Annustamine“).

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

‡ Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga 300 mg üks kord ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldreeglina, kui otsustatakse kasutada retroviirusvastaseid ravimeid rasedate HIV nakkuse raviks ja seega vastsündinule HIV vertikaalse ülekanderiski vähendamiseks, tuleb arvesse võtta nii loomuringute andmeid kui ka kliinilist kogemust rasedatel naistel.

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

Ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni (vt lõik 5.2); see võib olla seotud suurenenud riskiga ravi ebaõnnestumiseks ja suurenenud riskiga HIV lapsele ülekandumiseks. Raseduse ajal ei tohi alustada ravi darunaviiri/kobitsistaadiga ning naised, kes rasestuvad ravi ajal darunaviiri/kobitsistaadiga, tuleb üle viia teisele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

Imetamine

Ei ole teada, kas darunaviir eritub rinnapiima. Rottidega läbi viidud uuringud näitasid darunaviiri eritumist loomade piima ning kõrgetes kontsentratsioonides (1000 mg/kg/ööpäevas) ka toksilisust järglastele.

Võimaliku kõrvaltoimete tekke ohu tõttu rinnapiimaga toidetavatel imikutel tuleb naisi juhendada, et nad ei toidaks darunaviiriga ravi ajal last rinnapiimaga.

Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, soovitatakse, et HIV-ga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri kombinatsioon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas on mõnedel darunaviiri ja kobitsistaadi või

väikeses annuses ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel kirjeldatud peeringlust ning seda tuleb silmas pidada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

III faasi darunaviiri/kobitsistaadi kliinilises uuringus GS-US-216-130 (n = 313 varem ravi mittesaanud ja varem ravi saanud isikut) koges 66,5% isikutest vähemalt ühte kõrvaltoimet. Keskmine ravi kestus oli 58,4 nädalat. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (28%), iiveldus (23%) ja lööve (16%). Rasked kõrvaltoimed on suhkruhaiguse, (ravim) ülitundlikkus, immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, lööve ja oksendamine.

Teabe saamiseks kobitsistaadi kohta vt kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt darunaviiri/ritonaviiriga teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt	<i>herpes simplex</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, leukopeenia
Harv	suurenenud eosinofiilide arv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom, ülitundlikkus (ravimi suhtes)
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	hüpötüreoidism, kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres

<i>Ainevahetus-ja toitumishäired</i>	
Sage	<i>diabetes mellitus</i> , hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia
Aeg-ajalt	podagra, anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, hüperglükeemia, insuliinresistentsus, kõrge tihedusega lipoproteiini taseme vähenemine, söögiisu suurenemine, polüdüpsia, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	insomnia
Aeg-ajalt	depressioon, desorientatsioon, rahutus, unehäired, ebanormaalsed unenäod, õudusunenäod, libiido vähenemine
harv	segasusseisund, meeleolu muutused, rahutus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	peavalu, perifeerne neuropaatia, pearinglus
Aeg-ajalt	letargia, paresteesia, hüpoesteesia, düsgeusia, tähelepanuhäire, mäluhäire, somnolentsus
Harv	sünkoop, konvulsioon, ageusia, unefaasi rütmihäired
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	konjunktiiv hüperemia, kuivsilmsus
Harv	nägemishäire
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	vertiigo
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt	müokardiinfarkt, stenokardia, QT-intervalli pikenemine, tahhükardia
Harv	äge müokardiinfarkt, siinusbradükardia, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	hüpertensioon, punetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	düspnoe, köha, epistaksis, kurguärritus
Harv	rinorröa
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	kõhulahtisus
Sage	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, amülaasi taseme suurenemine veres, düspepsia, pingetunne kõhus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, gastro-ösofageaalne refluks, aftoosne stomatiit, öökimine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, lipaaside sisalduse suurenemine, rõhatused, oraalne düsesteesia
Harv	stomatiit, hematemees, keeliit, huulte kuivus, keelekatt
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage	alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine*
Aeg-ajalt	hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, maksa steatoos, hepatomegalia, transaminaaside sisalduse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres, gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve), sügelus
Aeg-ajalt	angioödeem, üldine lööve, allergiline dermatiit, urtikaaria, ekseem, erütem, hüperhüdroos, öine higistamine, alopeetsia, akne, nahakuivus, küünte pigmenteerumine
Harv	DRESS, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erütem, dermatiit, seborroiline dermatiit, naha lesioon, kserodermia
Teadmata	toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	müalgia, osteonekroos, lihasspasmid, lihasnõrkus, aralgia, valu jäsemetes, osteoporoos, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres
Harv	skeletilihaste jäikus, artriit, liigeste jäikus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, neerukivitõbi, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, proteiinuuria, bilirubinuuria, düsuuria, noktuuria, pollakisuuria
Harv	kreatiniini kliirensi vähenemine, kristallnefropaatia [§]
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	ereksioonihäired, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	asteenia, väsimus
Aeg-ajalt	pürektsia, valu rinnus, perifeerne turse, haiglane olek, kuumatunne, ärritatus, valu
Harv	külmavärinad, ebanormaalne tunne, kseroos

[§] Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „kolme reegli“ alusel.

Darunaviiri/kobitsistaadiga teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Esinemissagedus	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage	ülitundlikkus (ravimi suhtes)
Aeg-ajalt	immuunsüsteemi rekonstitutsiooni põletikuline sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Sage	anoreksia, suhkurdiabeet, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	ebanormaalsed unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage	peavalu
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
Sage	oksendamine, kõhuvalu, pingetunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	äge pankreatiit

<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage	maksaensüümide sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	hepatiit*, tsütolüütiline hepatiit*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Väga sage	lööve (sh makulaarne, makulopapulaarne, papulaarne, erütematoosne ja sügelev lööve, generaliseerunud lööve ning allergiline dermatiit)
Sage	angioödeem, sügelus, urtikaaria
Harv	ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega*, Stevensi-Johnsoni sündroom*
Teadmata	toksiline epidermaalnekroolüüs*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos*
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage	müalgia
Aeg-ajalt	osteonekroos*
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Harv	kristallnefroopia*§
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt	günekomastia*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	väsimus
Aeg-ajalt	asteenia
<i>Uuringud</i>	
Sage	kreatiniinisalduse suurenemine veres

- * Nendest kõrvaltoimetest ei ole teatatud darunaviiri/kobitsistaadi kliinilistes uuringutes, kuid neid on täheldatud ravi ajal darunaviiri/ritonaviiriga ja nende teket võib eeldada ka darunaviiri/kobitsistaadiga.
- § Kõrvaltoime on tuvastatud turuletulekujärgsel perioodil. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhendile (versioon 2, september 2009) on selle kõrvaltoime esinemissagedus turuletulekujärgsetes tingimustes määratud „kolme reegli“ alusel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

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

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

Metaboolsed näitajad

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

Lihaskoe kahjustused

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

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

Immunoloogiline rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

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

Veritsus hemofiiliaga patsientidel

On teateid spontaanste veritsuste sagemisest proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliat põdevatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koos ritonaviiriga manustatava darunaviiri ohutuse hindamine lastel põhineb kolme II faasi uuringu 48-nädalasel ohutuseandmete analüüsil. Hinnati järgmisi laste rühmi (vt lõik (5.1):

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

Üldiselt oli ohutusprofiil neil lastel sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Koos kobitsistaadiga manustatava darunaviiri ohutuse hindamine lastel hõlmas 12...< 18-aastaseid noorukeid kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda hinnati kliinilises uuringus GS-US-216-0128 (varem ravi saanud, virooloogilise supressiooniga, N = 7). Selle noorukitel läbi viidud uuringu ohutusanalüüs ei tuvastanud uusi ohutuslaseid probleeme lisaks darunaviiri ja kobitsistaadi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel.

Teised patsientide erirühmad

B- ja/või C-hepatiidi kaasuva infektsiooniga patsiendid

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Darunaviiri ja kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri ägedast üleannustamisest inimestel on andmed piiratud. Tervetele vabatahtlikele on manustatud ühekordseid kuni 3200 mg darunaviiri

suukaudse lahuse annuseid eraldi ja kuni 1600 mg darunaviiri annuseid tablettide kujul kombinatsioonis ritonaviiriga, ilma et oleks ilmnenud ebasoodsaid toimeid.

Darunaviiri üleannustamisel puudub spetsiifiline antidoot. Darunaviiri üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sealhulgas eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna darunaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsist suure tõenäosusega abi toimeaine organismist eemaldamisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Viirusvastane toime *in vitro*

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

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

Resistentsus

Darunaviirresistentse viiruse *in vitro* selektsioon metsikut tüüpi (*wild type*) HIV-1-st oli pikaajaline (> 3 aastat). Selekteerunud viirused ei olnud võimelised paljunema darunaviiri 400 nM ületavate kontsentratsioonide juures. Nendes tingimustes selekteerunud ja darunaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega (vahemik: 23...50 korda) viiruste puhul esines proteaasi geenis 2 kuni 4 aminohappe asendust. Valikuuringus ei saa tekkivate viiruste vähenenud tundlikkust darunaviiri suhtes selgitada nende proteaasimutatsioonide tekkimisega.

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

Ravieelse darunaviiri EC_{50} suurenevat muutust kordades (FC) seostati virooloogilise vastuse vähenemisega. Alumise ja ülemise kliinilise piirväärtusena määratleti 10 ja 40. Isolaadid ravieelse FC väärtusega ≤ 10 on tundlikud; isolaadid FC väärtusega > 10 kuni 40 on vähenenud tundlikkusega; isolaadid FC väärtusega > 40 on resistentsed (vt "Kliinilised tulemused").

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

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

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

	ARTEMIS 192. nädal	ODIN 48. nädal		TITAN 48. nädal
	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 294	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 296	Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas N = 298
Virooloogiliste ebaõnnestumiste koguarv ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tagasilöögina	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Varasema supressioonita isikud	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Virooloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja genotüübid, tekkinud mutatsioonid ^b tulemusnäitajana, n/N				
Primaarsed (peamised) PI mutatsioonid	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM-id	4/43	7/60	4/42	10/28
Virooloogilise ebaõnnestumisega isikute arv ja paardunud ravieelsed/tulemusnäitaja fenotüübid, mis näitasid tundlikkuse kadu PI-de suhtes tulemusnäitajana, võrreldes ravieelsega, n/N				
PI				
darunaviir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviir	0/39	1/58	0/40	0/22
atasanaviir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA loetelud

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

	GS-US-216-130 48. nädal	
	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 18
Virooloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja mutatsioonide tekkimisega genotüübi andmed ^b uuringu lõpus, n/N		
Esmased (peamised) PI mutatsioonid	0/8	1/7
PI RAM-id	2/8	1/7

GS-US-216-130 48. nädal		
	Varem ravi mittesaanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 295	Varem ravi saanud darunaviir/kobitsistaat 800/150 mg üks kord ööpäevas N = 18
Viroloogiliselt ebaõnnestunud isikute arv ^a ja PI-de suhtes resistentsust näitava fenotüübi andmed ^c , n/N		
HIV PI		
darunaviir	0/8	0/7
amprenaviir	0/8	0/7
atasanaviir	0/8	0/7
indinaviir	0/8	0/7
lopinaviir	0/8	0/7
sakvinaviir	0/8	0/7
tipranaviir	0/8	0/7

- ^a Viroloogiline ebaõnnestumine on defineeritud kui mitte kunagi allasurutud: kinnitatud HIV-1 RNA < 1 log₁₀ vähenemine algtasemest ja ≥ 50 koopiat/ml 8. nädalaks; tagasilööök: HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml millele järgneb kinnitatud HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml või kinnitatud > 1 log₁₀ HIV-1 RNA suurenemine nadiirist; katkestamised HIV-1 RNA ≥ 400 koopiat/ml viimasel külastusel
- ^b IAS-USA nimekirjad
- ^c GS-US216-130 ei olnud algtaseme fenotüüp kättesaadav.

Ristresistentsus

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

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

Kliinilised tulemused

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

Täiskasvanud patsiendid

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatava 150 mg kobitsistaadi üks kord ööpäevas raviskeemi efektiivsus varem retroviirusvastast ravi mittesaanud ja ravi varem saanud patsientidel

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

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

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

^a Arvestuslik väärtus vastavalt TLOVR algoritmile

^b Viimati tehtud läbivaatuse arvestuslik väärtus

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

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

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

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

	ARTEMIS					
	48. nädal ^a			96. nädal ^b		
Tulemusnäitajad	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Lopinaviir/ ritonaviiri 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)	Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas N = 343	Lopinaviir/ ritonaviir 800/200 mg ööpäevas N = 346	Ravi erinevus (95% CI erinevuses)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus algtasemega võrreldes (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a Andmed põhinevad 48 nädala analüüsil

^b Andmed põhinevad 96 nädala analüüsil

^c Imputeerimine vastavalt TLOVR algoritmile

^d Vastavalt normaalsele lähendamisele ravivastuse osakaalu erinevusele

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

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

800 mg darunaviiri üks kord ööpäevas ja koos sellega manustatud 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas efektiivsus RVR ravi saanud patsientidel

ODIN on III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas *versus* darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg annusega kaks korda ööpäevas varem RVR-i saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel genotüüpide resistentsuse uuringu skriining ei tuvastanud darunaviiri RAM-e (st V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ning HIV-1 RNA skriiningu tulemuseks oli > 1000 koopiat/ml.

Efektiivsuse analüüsi aluseks on 48 ravinädalat (vt alljärgnev tabel). Mõlemas uuringuharus kasutati optimeeritud foonravi skeemina (OBR) ≥ 2 NRTI-d.

Tulemused	ODIN		
	Darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	Darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Ravieelse HIV-1 RNA-ga (koopiat/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Ravieelse CD4+ rakkude hulgaga (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 klaadiga			
Tüüp B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tüüp AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tüüp C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Muud ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

ODIN			
<i>Tulemused</i>	Darunaviir/ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas + OBR N = 294	Darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas + OBR N = 296	Ravi erinevus (95% erinevuse UI)
CD4+ rakkude arvu keskmine muutus võrreldes ravieelsega (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Väärtused vastavalt TLOVR algoritmile

^b % vastuse erinevuste tavapärase ühtlustamise alusel

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

^d Keskmete erinevus

^e Viimane hindamine toimus pärast arvestust

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

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

Lapsed

RVR-i varem mittesaanud lapsed vanuses 12... < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg

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

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

^a Arvestamine TLOVR-i algoritmi järgi.

^b Mittelõpetanud on võrdsustatud ravi ebaefektiivsusega: patsientidel, kes katkestasid ravi enneaegu, arvestati muutus = 0.

II/III faasi avatud uuringus GS-US-216-0128 hinnati 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadi (manustatud eraldi tablettidena) ja vähemalt 2 NRTI efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat 7 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud, virooloogilise supressiooniga noorukil kehakaaluga vähemalt 40 kg. Patsiendid said ravi stabiilse retroviirusvastase skeemi järgi (vähemalt 3 kuud), mis koosnes koos ritonaviiriga manustatavast darunaviirist kombinatsioonis 2 NRTI-ga. Ritonaviir asendati 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas ning patsiendid said jätkuvalt ravi darunaviiriga (N = 7) ja 2 NRTI-ga.

RVR-i varem saanud, viroloogilise supressiooniga noorukite viroloogilised tulemused 48. nädalal	
GS-US-216-0128	
Tulemusnäitajad 48. nädalal	Darunaviir/kobitsistaat + vähemalt 2 NRTI-d (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml FDA hetkeseisu lähenemisviisi järgi	85,7% (6)
CD4+ rakkude protsentuaalse muutuse mediaan algväärtusest ^a	-6,1%
CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan algväärtusest ^b	-342 rakku/mm ³

^a Imputeerimata (jälgimisandmed).

RVR-i varem saanud täiskasvanutel ja lastel läbi viidud kliiniliste uuringute täiendavad tulemused on leitavad Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg või 600 mg ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

Imendumine

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

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

Ilma toiduta manustamisel oli darunaviiri suhteline bioaadavus kobitsistaadi või väikeses annuses ritonaviiri juuresolekul 30% väiksem kui koos toiduga manustamisel. Seetõttu tuleb darunaviiri tablette võtta koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja koos toiduga. Toidu iseloom ei mõjuta darunaviiri ekspositsiooni.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

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

Darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni, võetuna üks kord ööpäevas, farmakokineetika 12-l RVR-i mittesaanud lapsel vanuses 12...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg näitas, et darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas põhjustab darunaviiri ekspositsiooni, mis on võrreldav sellega, mis saadi täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas. Seetõttu võib sama, üks kord ööpäevas, annustamist kasutada ravi saanud noorukitel vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kuid kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kelle plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku x 10⁶/l (vt lõik 4.2).

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

Üks kord ööpäevas võetud darunaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetika 10-l RVR-i varem saanud lapsel vanuses 3...< 6 aastat kehakaaluga vähemalt 14 kg...< 20 kg näitas, et kehakaalul põhinevad darunaviiri/ritonaviiri annused põhjustavad samasuguse darunaviiri ekspositsiooni kui täiskasvanutel, kes saavad darunaviiri/ritonaviiri 800/100 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Lisaks

kinnitas darunaviiri ekspositsiooni farmakokineetiline modelleerimine ja simulatsioon lastel vanuses 3...< 18 aastat kliinilistes uuringutes täheldatud darunaviiri ekspositsioone ja lubas tuvastada kehakaalul põhineva darunaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas annustamiskeemi kas RVR-i varem mittesaanud või RVR-i saanud lastel kehakaaluga vähemalt 15 kg ning kellel puuduvad darunaviiri resistentsusega seotud mutatsioonid (DRV-RAM-id)*, kellel plasma HIV-1 RNA tase on < 100 000 koopiat/ml ja CD4+ rakkude hulk ≥ 100 rakku $\times 10^6/l$ (vt lõik 4.2).

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

Koos 150 mg kobitsistaadiga manustatava 800 mg darunaviiri farmakokineetikat lastel on uuritud uuringus GS-US-216-0128 osalenud 7 noorukil vanuses 12...< 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 40 kg. Noorukite geomeetiline keskmine ekspositsioon (AUC_{τ}) oli darunaviiril sarnane ja kobitsistaadi puhul 19% suurenenud võrreldes ekspositsioonidega täiskasvanutel, kellele manustati 800 mg darunaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga uuringus GS-US-216-0130. Kobitsistaadi puhul täheldatud erinevust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

	Täiskasvanud uuringus GS-US-216-0130, 24. nädal (viide)^a Keskmine (%CV) GLSM	Noorukid uuringus GS-US-216-0128, 10. päev (test)^b Keskmine (%CV) GLSM	GLSM suhe (90% CI) (test/viide)
N	60 ^c	7	
Darunaviiri farmakokineetika parameeter			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79...1,26)
C_{\max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83...1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34...1,48)
Kobitsistaadi farmakokineetika parameeter			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95...1,48)
C_{\max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00...1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51...3,22)

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

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

^c AUC_{τ} ja C_{τ} : N = 59.

^d AUC_{τ} ja C_{τ} hindamiseks uuringus GS-US-216-0128 kasutati 24 tunni kontsentratsiooni asemel annustamiseelset kontsentratsiooni (0 tundi).

^e C_{τ} GLSM väärtused uuringutes GS-US-216-0130 ja GS-US-216-0128 olid vastavalt N = 57 ja N = 5.

Eakad

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

Sugu

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

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

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 600/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=12) ^a	Raseduse kolmas trimester (n=12)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 AUC_{12h} jaoks

Kogu darunaviiri farmakokineetilised tulemused peale 800/100 mg darunaviiri/ritonaviiri manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis teise trimestri, kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Kogu darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=17)	Raseduse kolmas trimester (n=15)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

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

Ravi 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadiga üks kord ööpäevas põhjustab raseduse ajal madalat darunaviiri ekspositsiooni. Naistel, kes said raseduse teisel trimestril darunaviiri/kobitsistaadi, olid keskmised individuaalsed totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 49%, 56% ja 92% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega; raseduse kolmandal trimestril olid totaalse darunaviiri C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 37%, 50% ja 89% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Ka ravimi seondumata fraktsioon vähenes oluliselt, kaasa arvatud C_{min} tasemete ligikaudu 90% vähenemine. Nende madalate ekspositsioonide põhiliseks põhjuseks on kobitsistaadi ekspositsiooni oluline vähenemine rasedusega seotud ensüümide induktsiooni tagajärjel (vt allpool).

Totaalse darunaviiri farmakokineetilised tulemused pärast 800/150 mg darunaviiri/kobitsistaadi manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, raseduse kolmanda trimestri ja sünnitusjärgsel ajal			
Totaalse darunaviiri farmakokineetika (keskmine ± standardhälve)	Raseduse teine trimester (n=7)	Raseduse kolmas trimester (n=6)	Sünnitusjärgne aeg (6...12 nädalat) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobitsistaadi ekspositsioon oli raseduse ajal madalam, mis viib potentsiaalselt suboptimaalse darunaviiri võimendava toimeni. Raseduse teisel trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 50%, 63% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega. Raseduse kolmandal trimestril olid kobitsistaadi C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 27%, 49% ja 83% madalamad võrreldes sünnitusjärgsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnisid ainult darunaviirravi piiratud toimed. Närilistel olid põhilised sihtorganid vereloomesüsteem, vere hüübimissüsteem, maks ja kilpnäär. Täheledata erütrotsüütidega seotud näitajate varieeruvat, ent piiratud langust koos aktiveeritud partsiaalse trombolüüsi aja pikenedamisega.

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

Rottidel läbiviidud uuringus vähenesid emasloomadel toksilisuse tõttu kollaskeha ja munaraku pesastumiste arv. Muus mõttes ei täheldatud toimet paaritumisele või viljakusele darunaviiri annuste kuni 1000 mg/kg/päevas ja ekspositsioonide puhul, mis oli madalamad ($AUC - 0,5$ korda) kui kliiniliselt soovitatava annuse kasutamisel inimestel. Samade annusetasemeteni ei olnud eraldi manustatud darunaviir teratogeenne rottidel ja küülikutel ega hiirtel, kui viimased said darunaviiri kombinatsioonis ritonaviiriga. Ekspositsioonid olid madalamad kui soovitatud kliinilise annuse kasutamisel inimestel. Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel põhjustas darunaviir koos ritonaviiriga või ilma järglaste kehakaalu kasvu mööduvat aeglustumist laktatsiooni ajal ning kerget hilinemist silmade ja kõrvade avanemise ajas. Darunaviiri kombineerimisel ritonaviiriga vähenes poegade arv, kes jäid ellu laktatsiooni jooksul. Need toimed võivad olla sekundaarsed poegade ekspositsioonis toimeainele läbi emapiima ja/või emasloomade toksilisusele. Võõrutusjärgseid funktsioone ei mõjutanud darunaviir üksinda ega kombinatsioonis ritonaviiriga. Juveniilsete rottide puhul, kellele manustati darunaviiri ravimiannuseid kuni 23...26 päevani, täheldati suuremat suremust koos krampidega mõnedel isenditel. Ravimi kontsentratsioon plasmas, maksas ja ajus oli oluliselt kõrgem 5. kuni 11. elupäeval võrreldes sarnaseid annuseid mg/kg kohta saanud täiskasvanud rottidega. Peale 23. elupäeva oli kontsentratsioon sarnane täiskasvanud rottidega. Kõrgenenud kontsentratsioon

oli ilmselt osaliselt põhjustatud ravimit metaboliseerivate ensüümide ebaküpsusest noortel loomadel. Raviga seotud suremust ei täheldatud juveniilsetel rottidel darunaviiri ühekordse annusega 1000 mg/kg 26. päeval või korduvate annustega 500 mg/kg 23. kuni 50. päeval, kusjuures kontsentratsioon ja toksilisust iseloomustavad näitajad olid sarnased võrreldes täiskasvanud rottidega.

Kuna inimese hematoentsefaalbarjääri ja maksa ensüümide arenemise kiirus on ebaselge, ei tohi darunaviiri koos väikeses annuses ritonaviiriga alla 3-aastastel lastel kasutada.

Darunaviiri kartsinogeenset potentsiaali hinnati suukaudsel sundmanutamisel hiirtele ja rottidele kuni 104 nädala jooksul. Hiirtele manustati päevaannused 150, 450 ja 1000 mg/kg ning rottidele 50, 150 ja 500 mg/kg. Mõlema liigi isas- ja emasloomadel täheldati annusega seotud hepatotsellulaarse adenoomi ja kartsinoomide esinemissageduse tõusu. Isastel rottidel märgiti kilpnäärme follikulaarset adenoomi. Ühegi teise hea või halvaloomulise kasvaja esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu darunaviiri manustamine hiirtel või rottidel ei põhjustanud. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsed ja kilpnäärme tuumorid arvatakse inimese jaoks olevat vaid piiratud asjakohasusega. Korduv darunaviiri manustamine rottidele põhjustas neil maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni ja kiirendas türeoidhormooni eliminatsiooni, muutes rotid, kuid mitte inimese, vastuvõtlikuks kilpnäärme kasvajatele. Suuremate testitud annuste korral oli darunaviiri süsteemne ekspositsioon (põhinedes AUC'le) inimesel soovitatud terapeutiliste annuste kasutamisel täheldatuga võrreldes 0,4...0,7-kordne (hiirtel) ja 0,7...1-kordne (rottidel).

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

Kasutamisaegne kõlblikusaeg pärast HDPE-pudeli esmakordset avamist: 100 päeva.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

Kasutamisaegne kõlblikusaeg pärast HDPE-pudeli esmakordset avamist: 90 päeva..

6.4 Säilitamise eritingimused

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

HDPE pudel

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 ja 60 tabletti ja 60 × 1 tabletti.

Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 ja 60 tabletti ja 60 × 1 tabletti.

Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 60 ja 100 tabletti.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 tabletti ja 30 × 1 tabletti.

Külmvormitud PVC/Al/OPA-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 tabletti ja 30 × 1 tabletti.

Keeratava PP-korgiga HDPE-pudel, mis sisaldab 30, 60, 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. jaanuar 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrite karp

480 õhukese polümeerikattega tabletti

480 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

480 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Darunavir Viatrix 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatrix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

480 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1140/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrite karp

240 õhukese polümeerikattega tabletti

240 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

60 õhukese polümeerikattega tabletti

240 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Darunavir Viatrix 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatrix 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
240 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatrix 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Blistrite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

120 õhukese polümeerikattega tabletti

120 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatrix 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

Blistrite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

60 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Darunavir Viatris 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatrix 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Darunavir Viatrix 600 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatrix 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLISTRID JA PUDELID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blistrite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudelite karp

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ainult pudelid:

Pärast avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

[Ainult karbid:]

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

<Ainult PVC/PE/PVDC-Al blisterpakend>

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Darunavir Viatris 800 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 800 mg darunaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darunavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 15 kg kaaluvate laste, kes on juba saanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**;
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega

Kui võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks
<i>Lurasidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi darunaviiriga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatrix'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teie esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuohu.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris'e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

Darunaviiri ei kasutata alla 3-aastastel ega vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmnedu kõrvaltoimed.

- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etüünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraneteksilat, edoksabaan, varfariin* (vere hüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris't võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris'e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast darunaviiri võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhisedeta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige igapäevase annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatris'e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat

täiskasvanute annust, mis on 600 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatris[®]e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on ka teiste tugevustega tabletid ja teie arst võib välja kirjutada teatud tablettide kombinatsiooni, et koostada kohane annustamisskeem.

Selle ravimi muud vormid võivad lastele paremini sobida, küsige teavet oma arstilt või apteekrilt.

Annustamine kaks korda ööpäevas

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi darunaviiri + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi darunaviiri + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi darunaviiri + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* Laste puhul vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb arst kindlaks, kas võib kasutada Darunavir Viatris 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa manustada 75-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatris.

Annustamine üks kord ööpäevas

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised laste raviks

- Laps peab darunaviiri võtma alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.
- Laps peab võtma õiged annused darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamisskeemi.
- Laps peab darunaviiri võtma koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Vajate teistsugust darunaviiri annust, mida ei saa manustada 75-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatris.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.
- VÕI
- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunavir Viatris 400-milligrammised ja 800-milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanute raviks

- Võtke darunaviiri alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti. Hommikul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis. Neelake tabletid alla joogiga, nt vee või piimaga.
- Darunavir Viatris 75-milligrammised ja 150-milligrammised tabletid on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnel juhul kasutada ka täiskasvanutel.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke tabletid kohe. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage darunaviiri võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või kõhupuhitus, düspepsia, puhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mälukaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, kõha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärme funktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisümptomid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgelible) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südametöö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsiakrambid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüside tulemustest. Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 75 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV1“.

Darunavir Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 480 tabletti, ja plastpudelites, mis sisaldavad 480 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 15 kg kaaluvate laste, kes on juba saanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid.

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**;
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku(FMF) raviks
<i>Lurasidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi darunaviiriga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatrix'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teie esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuriski.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris'e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

Darunaviiri ei kasutata alla 3-aastastel ega vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, lidokaiin, flekainiid, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmnedu kõrvaltoimed.

- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etüünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihas kahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraneteksilat, edoksabaan, varfariin* (vere hüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris’t võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris’e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast darunaviiri võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris’t võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris’e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhised annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige igapäevase annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatris’e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat

täiskasvanute annust, mis on 600 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatris[®]e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on ka teiste tugevustega tabletid ja teie arst võib välja kirjutada teatud tablettide kombinatsiooni, et koostada kohane annustamisskeem.

Selle ravimi muud vormid võivad lastele paremini sobida, küsige teavet oma arstilt või apteekrilt.

Annustamine kaks korda ööpäevas

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi darunaviiri+ 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi darunaviiri + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi darunaviiri + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* Laste puhul vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb arst kindlaks, kas võib kasutada Darunavir Viatris 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa manustada 150-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatris.

Annustamine üks kord ööpäevas

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised laste raviks

- Laps peab darunaviiri võtma alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.
- Laps peab võtma õiged annused darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamisskeemi.
- Laps peab darunaviiri võtma koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Vajate teistsugust darunaviiri annust, mida ei saa manustada 150-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatris.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.
VÕI
- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunavir Viatris 400-milligrammised ja 800-milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanute raviks

- Võtke darunaviiri alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.
- Hommikul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Neelake tabletid alla joogiga, nt vee või piimaga.
- Darunavir Viatris 75-milligrammised ja 150-milligrammised tabletid on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnel juhul kasutada ka täiskasvanutel.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke tabletid kohe. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage darunaviiri võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või kõhupuhitus, düspepsia, puhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mälukaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, kõha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärmefunktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisümptomid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgelible) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südametöö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsiakrampid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüside tulemustest Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 150 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV2“.

Darunavir Viatris 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 240 tabletti, ning plastpudelites, mis sisaldavad 60 ja 240 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja:

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 15 kg kaaluvate laste, kes on juba saanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid, ravimiseks

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**;
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	Podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks
<i>Lurasidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi darunaviiriga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatrix'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teil esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuriski.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris'e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

Darunaviiri ei kasutata alla 3-aastastel ega vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimetel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmned kõrvaltoimed.

- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etüünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraneteksilat, edoksabaan, varfariin* (vere hüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitava tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris't võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris'e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast darunaviiri võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes kirjas või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhised annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Vajate teistsugust darunaviiri annust, mida ei saa manustada 300-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatris.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.
VÕI
- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunavir Viatris 400-milligrammised ja 800-milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanute raviks

Võtke darunaviiri alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.

- Hommikul võtke üks 300-milligrammine darunaviiri tablett koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke üks 300-milligrammine darunaviiri tablett koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Neelake tabletid alla joogiga, nt vee või piimaga.
- Darunavir Viatrix 75-milligrammised ja 150-milligrammised tabletid on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnel juhul kasutada ka täiskasvanutel.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige igapäevase annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatrix'e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatrix'e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on nõrgemad tabletid, et koostada kohane annustamisskeem. Selle ravimi muud vormid võivad lastele paremini sobida, küsige teavet oma arstilt või apteekrilt.

Annustamine kaks korda ööpäevas

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi darunaviiri + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi darunaviiri + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi darunaviiri + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* Laste puhul vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb arst kindlaks, kas võib kasutada Darunavir Viatrix 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa manustada 300-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatrix.

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised laste raviks

- Laps peab darunaviiri võtma alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.

- Laps peab võtma õiged annused darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamiskeemi.
- Laps peab darunaviiri võtma koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke unustatud annus kohe. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist.. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärme põletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või kõhupuhitus, düspepsia, puhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mälu kaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, köha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärme funktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisümptomid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südametöö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsia krampid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüsides tulemustest. Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine.
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 300 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (tüüp A), naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV3“.

Darunavir Viatris 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30, 60 ja 120 tabletti, ning plastpudelites, mis sisaldavad 30 ja 120 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Tlf ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 40 kg kaaluvate laste raviks,

- kes ei ole varem saanud retroviirusvastaseid ravimeid,
- (teatud patsientide puhul) kes on varem saanud retroviirusvastaseid ravimeid (teie arst teeb selle kindlaks).

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6), kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks
<i>Lurasidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõnede infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi darunaviiriga
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürtil (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatrix'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teie esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuriski.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris'e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed ja noorukid

Darunaviiri ei kasutata alla 3-aastastel ega vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleeosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmnedu kõrvaltoimed.

- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etüünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).
- *Metformiin* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris't võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris'e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete pärast Darunavir Viatris'e võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhiseeta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Darunaviiri 400 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult 800 mg üks kord ööpäevas raviskeemi korral manustatava annuse koostamiseks.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Darunaviiri tavaline annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 milligrammi Darunavir Viatris't või 1 tabletti, mis sisaldab 800 mg Darunavir Viatris't) üks kord ööpäevas.

Te peate darunaviiri võtma iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiri ja toiduga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga ei avalda darunaviir õiget toimet. Te peate 30 minutit enne darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist midagi sööma. See, mida te sööte, ei ole oluline.

Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Juhised täiskasvanute raviks

- Võtke üks kord ööpäevas korraga kaks 400 milligrammist tabletti, iga päev samal ajal.
- Võtke darunaviiri alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga.

- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV-ravimeid, mida kasutatakse koos darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiriga, nii nagu arst on soovitanud.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 milligrammi darunaviiri) koos 150 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks kord ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 40 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

- Tavaline darunaviiri annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg darunaviiri või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 40 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Annus on kas:

- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Manustamise juhised koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 40 kilogrammi

- Võtke 800 milligrammi darunaviiri (kaks 400-milligrammist või üks 800-milligrammine tablett darunaviiri) iga päev samal ajal.
- Võtke darunaviiri alati koos 100 milligrammi ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos darunaviiri ja ritonaviiri või kobitsistaadiga, nii nagu arst on soovitanud.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke unustatud annus kohe. Võtke need alati koos kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata. HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist.. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärme põletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)
- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu ja kõhupuhitus, düspepsia, puhitus

- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mälukaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, köha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärme funktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisümpтомid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgelible) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südametöö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsiakrampid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüside tulemustest. Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatrix't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blisteril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 400 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV4“.

Darunavir Viatris 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 ja 60 tabletti, ning HDPE-pudelites, mis sisaldavad 60 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. D. Höhe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. D. Höhe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 15 kg kaaluvate laste, kes on juba saanud teisi retroviirusvastaseid ravimeid, ravimiseks.

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses ritonaviiri ja HIV-vastaste teiste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6), kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks
<i>Lurosidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi Darunavir Viatris'ega
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teil esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuriski.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris'e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed

Darunaviiri ei kasutata alla 3-aastastel ega vähem kui 15 kg kaaluvatel lastel.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan rivaroksabaan, varfariin, klopidoogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmnedu kõrvaltoimed.

- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etüünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigese ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentanüül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).

See ei ole ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris't võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris'e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete pärast darunaviiri võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhisedeta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Te vajate teistsugust darunaviiri annust, mida ei saa manustada 600 milligrammiste tablettidega. Saadaval on ka Darunavir Viatris'e muud tugevused.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.
VÕI
- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas. Darunavir Viatris 400 milligrammised ja 800 milligrammised tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult raviskeemi puhul 800 mg üks kord ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Juhised täiskasvanute raviks

- Võtke darunaviiri alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.
- Hommikul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Õhtul võtke 600 milligrammi darunaviiri koos 100 milligrammi ritonaviiriga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Neelake tabletid alla joogiga, nt vee või piimaga.
- Darunavir Viatrix 75-milligrammised ja 150-milligrammised tabletid on välja töötatud lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnel juhul kasutada ka täiskasvanutel.

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige igapäevase annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatrix'e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma.

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Annus 3-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 15 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu põhjal (vt tabel allpool). Arst määrab, kas lapsele on kohane annustamine üks kord ööpäevas või kaks korda ööpäevas. See annus ei tohi ületada soovitatavat täiskasvanute annust, mis on 600 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas või 800 mg darunaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Arst ütleb teile, kui palju Darunavir Viatrix'e tablette ja kui palju ritonaviiri (kapsleid, tablette või lahust) peab laps võtma. Saadaval on väiksema tugevusega tabletid, et koostada kohane annustamiskeem.

Selle ravimi muud vormid võivad lastele paremini sobida. Küsige teavet oma arstilt või apteekrilt.

Annustamine kaks korda ööpäevas

Kehakaal	Üks annus on
15 kuni 30 kilogrammi	375 milligrammi darunaviiri + 50 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
30 kuni 40 kilogrammi	450 milligrammi darunaviiri + 60 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas
rohkem kui 40 kilogrammi*	600 milligrammi darunaviiri + 100 milligrammi ritonaviiri kaks korda ööpäevas

* Laste puhul vanuses 12 aastat ja vanemad ning kehakaaluga vähemalt 40 kilogrammi teeb arst kindlaks, kas võib kasutada Darunavir Viatrix 800 milligrammi üks kord ööpäevas. Seda ei saa manustada 600-milligrammiste tablettidega. Saadaval on teise tugevusega Darunavir Viatrix.

Üks kord ööpäevas annustamine

Kehakaal	Üks darunaviiri annus on:	Üks ritonaviiri ^a annus on
15 kuni 30 kilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
30 kuni 40 kilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
rohkem kui 40 kilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

^a Ritonaviiri suukaudne lahus: 80 milligrammi milliliitri kohta

Juhised laste raviks

- Laps peab darunaviiri võtma alati koos ritonaviiriga. Darunaviir ei toimi ilma ritonaviirita õigesti.

- Laps peab võtma õiged annused darunaviiri ja ritonaviiri kaks korda ööpäevas või üks kord ööpäevas. Kui on määratud kaks korda ööpäevas võtmine, siis ühe annuse hommikul ja ühe annuse õhtul. Teie lapse arst määrab lapsele õige annustamiskeemi.
- Laps peab darunaviiri võtma koos toiduga. Darunaviir ei toimi ilma toiduta õigesti. Toidu liik ei ole tähtis.
- Laps peab tabletid alla neelama joogiga, nt vee või piimaga.
- Darunaviiri 75 mg ja 150 mg tabletid on välja töötatud vähem kui 40 kilogrammi kaaluvatel lastel kasutamiseks, kuid neid võib mõnel juhul kasutada ka täiskasvanutel.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **6 tunni jooksul**, võtke unustatud annus kohe. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 6 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline

rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärme põletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või kõhupuhitus, düspepsia, puhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumisraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mälukaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, köha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösi
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärme funktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisümptomid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südame töö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsia krampid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüside tulemustest. Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutada ära 100 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 600 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikatte sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV5“.

Darunavir Viatris 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 ja 60 tabletti, ning plastpudelites, mis sisaldavad 30, 60 ja 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid darunaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Darunavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Darunavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris sisaldab toimeainena darunaviiri. Darunaviir on retroviirusvastane ravim, mida kasutatakse inimeste immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravis. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Darunaviir vähendab HIV hulka organismis. See parandab immuunsüsteemi seisundit ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Milleks seda kasutatakse?

Darunaviiri kasutatakse HIV-ga nakatunud täiskasvanute ning üle 3-aastaste ja vähemalt 40 kg kaaluvate laste raviks,

- kes ei ole varem saanud retroviirusvastaseid ravimeid,
- (teatud patsientide puhul) kes on varem saanud retroviirusvastaseid ravimeid (teie arst teeb selle kindlaks).

Darunaviiri tuleb võtta koos väikeses annuses kobitsistaadi või ritonaviiri ja muude HIV-vastaste ravimitega. Arst arutab teiega, milline ravimite kombinatsioon on teile sobivaim.

2. Mida on vaja teada enne Darunavir Viatris'e võtmist

Darunavir Viatris't ei tohi võtta

- kui olete darunaviiri, selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6), kobitsistaadi või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- kui teil on **raske maksakahjustus**. Kui te pole kindel oma maksahaiguse tõsiduses, küsige nõu oma arstilt. Vajalikuks võib osutada mõne lisaanalüüsi tegemine.

Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega.

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige arstilt nõu selle vahetamise kohta muu ravimi vastu.

Ravim	Ravimi näidustus
<i>Avanafiil</i>	erektsioonihäirete raviks
<i>Astemisool</i> või <i>terfenadiin</i>	allergiasümptomite raviks
<i>Triasolaam</i> ja <i>suukaudne midasolaam</i>	aitab uinuda ja/või vähendab ärevust
<i>Tsisapriid</i>	mõningate seedetraktihäirete raviks
<i>Kolhitsiin</i> (kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid)	podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks
<i>Lurasidoon</i> , <i>pimosiid</i> , <i>kvetiapiin</i> või <i>sertindool</i>	psühhiaatriliste seisundite raviks
<i>Tungaltera alkaloidid</i> nagu <i>ergotamiin</i> , <i>dihüdroergotamiin</i> , <i>ergometriin</i> ja <i>metüülergonoviin</i>	migreenipeavalu raviks
<i>Amiodaroon</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaroon</i> , <i>ivabradiin</i> , <i>kinidiin</i> , <i>ranolasiin</i>	teatud südameprobleemide, nt rütmihäirete raviks
<i>Lovastatiin</i> , <i>simvastatiin</i> ja <i>lomitapiid</i>	kolesteroolitaseme langetamiseks
<i>Rifampitsiin</i>	mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks
Kombinatsioonravim <i>lopinaviir/ritonaviir</i>	see HIV-vastane ravim kuulub samasse klassi Darunavir Viatris'ega
<i>Elbasviir/grasopreviir</i>	C-hepatiidi infektsiooni raviks
<i>Alfusosiin</i>	suurenenud eesnäärme raviks
<i>Sildenafil</i>	kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes
<i>Tikagreloor</i>	trombotsüütide agregatsiooni peatamiseks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud infarkt
<i>Naloksegool</i>	opioidide poolt põhjustatud kõhukinnisuse raviks
<i>Dapoksetiin</i>	enneaegse seemnepurske raviks
<i>Domperidoon</i>	iivelduse ja oksendamise raviks

Ärge kombineerige darunaviiri liht-naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Darunavir Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Darunaviir ei ravi HIV-nakkusest terveks.

Darunaviiri võtvatel inimestel võivad jätkuvalt tekkida infektsioonid ja HIV-infektsiooniga seotud teised haigused. Vajalik on regulaarne konsulteerimine arstiga.

Darunaviiri võtvatel inimestel võib tekkida nahalööve. Harvadel juhtudel võib lööve muutuda raskeks või potentsiaalselt eluohtlikuks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil peaks tekkima lööve.

Darunaviiri ja raltegraviiri (HIV-infektsiooni raviks) võtvatel inimestel võivad lööbed (üldiselt kerged kuni mõõdukad) esineda sagedamini kui patsientidel, kes võtavad ükskõik kumba ravimit eraldi.

Teavitage arsti ENNE ravi ja ravi AJAL teil esinevatest haigustest

Veenduge, et vaataksite üle alljärgnevad punktid ja kui mõni neist teie kohta kehtib, teavitage sellest oma arsti.

- Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi esinenud **probleeme maksaga**, sealhulgas B- ja C-hepatiidi infektsioon. Arst võib hinnata teie maksahaiguse raskust enne otsustamist, kas te tohite darunaviiri võtta.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **diabeet**. Darunaviir võib tõsta veresuhkru taset.
- Teavitage oma arsti otsekohe, kui märkate endal **infektsiooninähtusid** (nt suurenenud lümfisõlmed või palavik). Mõnel patsiendil, kellel on kaugelarenenud HIV-infektsioon ja kes on põdenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta.

- Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitu kuud hiljem pärast ravi alustamist. Kui märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Teavitage oma arsti, kui teil on **hemofiilia**. Darunaviir võib suurendada verejooksuriski.
- Teavitage oma arsti, kui te olete **allergiline sulfoonamiidide** (nt teatud infektsioonide korral kasutatavad ravimid) suhtes.
- Teavitage oma arsti, kui märkate endal mis tahes **lihaste-luude probleeme**. Mõnel retroviirusvastast kombinatsioonravi saaval patsiendil võib areneda osteonekroosi nimeline luuhaigus (verevarustuse halvenemisest tingitud luukoe hävimine). Retroviirusvastase kombinatsioonravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsüsteemi pärssimine, suur kehamassiindeks võivad olla mõned selle haiguse kujunemise paljudest riskifaktoritest. Osteonekroosi tunnusteks on liigeste jäikus ja valu (eriti puusas, põlves ja õlas) ning raskused liigutuste sooritamisel. Teavitage oma arsti, kui te märkate endal mõnd neist sümptomitest.

Eakad

Darunaviiri on üle 65-aastastel patsientidel vähe kasutatud. Kui te kuulute sellesse vanusegruppi, pidage palun nõu oma arstiga Darunavir Viatris' e kasutamise võimaluse üle.

Lapsed ja noorukid

Darunavir Viatris 800 mg tablette ei kasutata alla 3-aastastel ja lastel, kes kaaluvad vähem kui 40 kilogrammi.

Muud ravimid ja Darunavir Viatris

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada koos** darunaviiriga. Need on loetletud eespool jaotises „**Ärge kasutage Darunavir Viatris't koos järgmiste ravimitega:**”.

Üldjuhul võib Darunavir Viatris't kasutada koos HIV-vastaste ravimitega, mis kuuluvad mõnda teise klassi (nt NRTI-sid ehk nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, NNRTI-sid ehk mittenukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, CCR5 antagonistide ja fusiooni inhibiitoreid). Darunavir Viatris't koos ritonaviiriga ei ole testitud kõigi PI-de ehk proteaasi inhibiitoritega ja neid ei tohi tarvitada koos teiste HIV proteaasi inhibiitoritega. Mõnel juhul võib olla vajalik teiste ravimite annuse muutmine. Seetõttu öelge alati oma arstile, kui te võtate mõnda teist HIV-vastast ravimit, ja järgige hoolikalt arsti suuniseid selle kohta, milliseid ravimeid võib kombineerida.

Darunaviiri toime võib nõrgeneda järgmiste ravimite toimel. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Fenobarbitaal, fenütoiin* (krampide ärahoidmiseks).
- *Deksametasoon* (kortikosteroid).
- *Efavirens* (HIV-infektsioon).
- *Rifapentiin, rifabutiin* (ravimid mõningate infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- *Sakvinaaviir* (HIV-infektsioon).

Darunaviiri võtmine võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse. Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Amlodipiin, diltiaseem, disopüramiid, karvedilool, felodipiin, flekainiid, lidokaiin, metoprolool, meksiletiin, nifedipiin, nikardipiin, propafenoon, timolool, verapamiil* (südamehaiguse raviks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.

- *Apiksabaan, dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, rivaroksabaan, varfariin, klopidogreel* (vere hüübimise vähendamiseks), kuna võib muutuda nende ravitoime või ilmnedu kõrvaltoimed.
- Östrogeenipõhised hormonaalsed rasestumisvastased ja hormoonasendusravi preparaadid. Darunaviir võib vähendada nende efektiivsust. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatidega samaaegselt on soovitatav kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- *Etünüülöstradiool/drospirenoon*. Darunaviir võib suurendada riski kaaliumitaseme tõusuks drospirenooni toimetel.
- *Atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin* (kolesteroolitaseme langetamiseks). Suurenedu võib lihaskahjustuse risk. Teie arst hindab, milline kolesteroolitaset langetav ravim on antud olukorras parim.
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus* (immuunsüsteemi pärssimiseks), kuna nende ravimite toime või kõrvaltoimed võivad tugevneda.
- *Kortikosteroidid, sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinooloon*. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigete ja lihaste põletikuliste seisundite ning teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid manustatakse üldjuhul suukaudselt, inhalatsioonina, süstena või määratuna nahale. Kui teised raviviisid ei ole võimalikud, tohib neid kasutada ainult pärast teie seisundi meditsiinilist hindamist ja ravi peab toimuma kortikosteroidide kõrvaltoimete tõttu arsti hoolika järelevalve all.
- *Buprenorfiin/naloksoon* (ravimid opioidsõltuvuse raviks).
- *Salmeterool* (astmaravim).
- *Artemeeter/lumefantriin* (malaariaravis kasutatav kombineeritud preparaat).
- *Dasatiniib, everoliimus, irinotekaan, nilotiniib, vinblastiin, vinkristiin* (vähiravim).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafiil* (erektsioonihäirete raviks või pulmonaarseks arteriaalseks hüpertensiooniks nimetatava südame ja kopsuhaiguse raviks).
- *Glekapreviir/pibrentasviir* (C-hepatiidi infektsiooni raviks).
- *Fentaniül, oksükodoon, tramadool* (valuraviks).
- *Fesoterodiin, solifenatsiin* (uroloogiliste häirete raviks).

Teie arst võib soovida teha teile täiendavaid vereanalüüse ja teiste ravimite annused võivad vajada muutmist, kuna darunaviiri ravitoime või kõrvaltoimed võivad muutuda teiste ravimitega kombineerimisel.

Teavitage oma arsti, kui võtate järgmisi ravimeid.

- *Dabigatraaneteksilaat, edoksabaan, varfariin* (verehüübimise vähendamiseks).
- *Alfentaniil* (süstitav tugev ja lühitoimeline valuvaigisti, mida kasutatakse kirurgilistes protseduurides).
- *Digoksiin* (teatud südameprobleemide raviks).
- *Klaritromütsiin* (antibiootikum).
- *Itrakonasool, isavukonasool, flukonasool, posakonasool, klotrimasool* (seennakkuste raviks). Vorikonasooli tohib kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist.
- *Rifabutiin* (bakteriaalsete infektsioonide vastu).
- *Sildenafil, vardenafiil, tadalafil* (erektsioonihäirete või kopsuvereringe kõrge vererõhu raviks).
- *Amitriptüliin, desipramiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon* (depressiooni ja ärevuse raviks).
- *Maravirok* (HIV-infektsiooni raviks).
- *Metadoon* (opiaadisõltuvuse raviks).
- *Karbamasepiin, klonasepaam* (krampide ärahoidmiseks või teatud tüüpi närvivalude raviks).
- *Kolhitsiin* (podagra või perekondliku Vahemere palaviku (FMF) raviks).
- *Bosentaan* (kõrge vererõhu raviks kopsuvereringes).
- *Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, süstitav midasolaam, zolpideem* (rahustavad ained).
- *Perfenasiin, risperidoon, tioridasiin* (psühhiaatriliste häirete raviks).
- *Metformiin* (2. tüüpi diabeedi raviks).

See **ei ole** ravimite täielik loetelu. Nimetage oma tervishoiuteenuse osutajale **kõik** ravimid, mida võtate.

Darunavir Viatris koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas Darunavir Viatris't võtta”.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos ritonaviiriga, välja arvatud juhul, kui nii on määranud arst. Rasedad ei tohi võtta darunaviiri koos kobitsistaadiga.

Darunavir Viatris'e võtmise ajal ei tohi naised last rinnaga toita, sest võimalik on kõrvaltoimete tekkimine rinnaga toidetud imikul.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete pärast Darunavir Viatris'e võtmist pearinglust.

Darunavir Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Darunavir Viatris't võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjas selles infolehes või nagu arst, apteeker või õde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Ilma arstiga nõu pidamata ei tohi Darunavir Viatris'e ja ritonaviiri võtmist lõpetada isegi siis, kui teie enesetunne paraneb.

Pärast ravi alustamist ei tohi ilma arsti juhisedeta annust ega ravimvormi muuta ega ravi lõpetada.

Darunavir Viatris 800 mg tabletid on ette nähtud kasutamiseks ainult üks kord ööpäevas.

Annus täiskasvanutele, kes ei ole varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Darunavir Viatris'e tavaline annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 milligrammi darunaviiri või 1 tablett, mis sisaldab 800 milligrammi darunaviiri) üks kord ööpäevas.

Te peate darunaviiri võtma iga päev ja alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiri ja toiduga. Ilma kobitsistaadi või ritonaviiri ja toiduta ei avalda darunaviiri õiget toimet. Te peate 30 minutit enne darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist midagi sööma. See, mida te sööte, ei ole oluline.

Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Juhised täiskasvanute raviks

- Võtke üks kord ööpäevas üks 800 milligrammine tablett, iga päev samal ajal.
- Võtke darunaviiri alati koos 150 mg kobitsistaadi või 100 milligrammi ritonaviiriga.

- Võtke darunaviiri koos toiduga.
- Neelake tablett alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos darunaviiri ja kobitsistaadi või ritonaviiriga, nii nagu arst on soovitanud.

Annus täiskasvanutele, kes on varem retroviirusvastaseid ravimeid võtnud (selle teeb kindlaks teie arst).

Annus on kas:

- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunavii, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 150 mg kobitsistaadi või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 40 kilogrammi ja kes varem ei ole saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

- Tavaline darunaviiri annus on 800 milligrammi (2 tabletti, mis sisaldavad 400 mg darunaviiri või 1 tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.

Annus koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad vähemalt 40 kilogrammi ja kes on varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega (teie lapse arst teeb selle kindlaks).

Annus on kas:

- 800 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 400 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 800 mg darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas.
VÕI
- 600 milligrammi darunaviiri (2 tabletti, mis mõlemad sisaldavad 300 mg darunaviiri, või üks tablett, mis sisaldab 600 milligrammi darunaviiri) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Arutage oma arstiga, milline annus on teie jaoks õige.

Manustamise juhised koos ritonaviiriga 3-aastastele ja vanematele lastele ja koos kobitsistaadiga 12-aastastele ja vanematele lastele, kes kaaluvad rohkem kui 40 kilogrammi

- Võtke 800 milligrammi darunaviiri (kaks 400-milligrammist või üks 800-milligrammine tablett Darunavir Viatris't) iga päev samal ajal.
- Võtke darunaviiri alati koos 100 milligrammi ritonaviiriga või 150 mg kobitsistaadiga.
- Võtke darunaviiri koos toiduga.
- Neelake tabletid alla koos joogiga, nt vee või piimaga.
- Võtke teisi HIV ravimeid, mida kasutatakse koos darunaviiri ja ritonaviiri või kobitsistaadiga, nii nagu arst on soovitanud.

Kui te võtate Darunavir Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Darunavir Viatris't võtta

Kui te märkate seda **12 tunni jooksul**, võtke unustatud annus kohe. Võtke need alati koos ritonaviiri ja toiduga. Kui te märkate seda **pärast 12 tunni möödumist**, jätke tabletid võtmata ja võtke järgmised annused tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri võtmist

Kui te oksendate **4 tunni jooksul** pärast ravimi võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri annus koos toiduga. Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi** pärast ravimi võtmist, ei ole teil vaja võtta uut Darunavir Viatris'e ja kobitsistaadi või ritonaviiri annust enne, kui on käes järgmine plaanipärane aeg.

Kui te ei ole kindel, mida teha võtmata jäänud annuse või oksendamise korral, pidage nõu oma arstiga.

Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata

HIV-vastased ravimid võivad parandada teie enesetunnet. Ärge lõpetage Darunavir Viatris'e võtmist isegi siis, kui teie enesetunne paraneb. Pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV-ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV-ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest

Teatatud on maksaprobleemidest, mis võivad mõnikord olla rasked. Teie arst peab tegema vereanalüüse, enne kui alustate darunaviiri võtmist.. Kui teil on krooniline B- või C-hepatiit, peab teie arst tegema vereanalüüse sagedamini, kuna teil on suurem tõenäosus maksaprobleemide tekkeks. Pidage maksaprobleemide ilmnemise ja sümptomite üle nõu oma arstiga. Nende seas võib olla naha või silmavalgete kollasus, tume (teevärvi) uriin, hele roe (muutused soolestikus), iiveldus, oksendamine, isukaotus, valu ja ebamugavustunne paremal küljel roiete all.

Nahalööve (esineb sagedamini kasutamisel koos raltegraviiriga), sügelus. Lööve on harilikult kerge kuni mõõdukas. Nahalööve võib viidata ka harvaesinevale raskele seisundile. Seetõttu on oluline rääkida oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Arst selgitab teile, kuidas sümptomite ilmnemisel toimida ja kas darunaviiri võtmine tuleb peatada.

Muud rasked kõrvaltoimed olid diabeet (sage) ja kõhunäärmepõletik (aeg-ajalt).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine, iiveldus, kõhuvalu või kõhupuhitus, düspepsia, puhitus
- peavalu, väsimus, pearinglus, unisus, tuimus, surin või valu kätes või jalgades, nõrkustunne, uinumiskraskused

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- valu rinnus, muutused elektrokardiogrammis, südamepekslemine
- vähenenud või ebanormaalne nahatundlikkus, torkiv tunne, tähelepanu hajumine, mäluaotus, tasakaaluprobleemid
- hingamisraskused, köha, ninaveritsus, kurguärritus
- kõhu- või suupõletik, kõrvetised, oksendamine, suukuivus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, röhitsemine
- neerupuudulikkus, neerukivid, raskused uriini väljutamisel, sagedane või ülemäärane urineerimine, mõnikord öösiti
- nõgestõbi, naha ja muude kudede tugev turse (sagedamini huuled või silmad), ekseem, liigne higistamine, öine higistamine, juuksekadu, akne, nahaketendus, küünte värvimuutus
- lihasevalu, lihasekrampid või nõrkus, valu jäsemetes, osteoporoos
- kilpnäärme funktsiooni aeglustumine. See on näha vereanalüüsil.
- kõrge vererõhk, õhetus
- punased või kuivad silmad
- palavik, vedelikust tingitud alajäsemete turse, halb enesetunne, ärrituvus, valu
- infektsioonisüptomid, *herpes simplex*
- erektsioonihäired, rindade suurenemine
- uneprobleemid, unisus, depressioon, ärevus, halvad unenäod, seksuaaltungi vähenemine

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- reaktsioon nimega DRESS (raske lööve, millega võib kaasneda palavik, näo või lümfisõlmede turse, eosinofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu suurenemine, toime maksale, neerudele või kopsudele)
- südameinfarkt, aeglane südametöö, palpitatsioonid
- nägemishäired
- külmavärinad, halb enesetunne
- segadustunne või orientatsioonikadu, tujukõikumine, rahutus
- minestamine, epilepsiakrampid, maitsemeele muutused või kadumine
- suuhaavandid, vere oksendamine, huulepõletikud, huulte kuivus, keelekatt
- nohu
- nahavigastused, kuiv nahk
- lihaste või liigeste jäikus, liigesevalu põletikuga või ilma
- mõnede vererakkude arvu või vere koostise muutused. Need on näha vere- ja/või uriinianalüüsides tulemustest. Arst selgitab neid teile. Näide: teatud valgeliblede arvu suurenemine
- darunaviiri kristallid neerus, mis põhjustavad neeruhaigust.

Mõni kõrvaltoime on darunaviiriga samasse perekonda kuuluvate HIV-vastaste ravimite puhul tüüpiline. Need on järgmised:

- lihasvalu, -hellus või -nõrkus. Harvadel juhtudel võivad lihaste häired olla tõsised.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Darunavir Viatrix't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ühelt poolt plastist ja teiselt poolt alumiiniumist blisterpakendite puhul: hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mõlemalt poolt alumiiniumist blisterpakendite puhul: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast avamist kasutage 90 päeva jooksul. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Darunavir Viatris sisaldab

- Toimeaine on darunaviir. Üks tablett sisaldab 800 milligrammi darunaviiri.
- Abiained on kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikatte sisaldab osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, titaandioksiidi (E171), makrogooli ja talki.

Kuidas Darunavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni kollakasvalged ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „M“ ja teisel küljel „DV8“.

Darunavir Viatris 800 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, ning plastpudelites, mis sisaldavad 30, 60 ja 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungari

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Iirimaa

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.