

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety
Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety:

Žlutohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti 17 mm x 8,5 mm, s vyraženým „S1“ na jedné straně.

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety:

Hnědočervené, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti 20 mm x 10 mm, s vyraženým „S3“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Darunavir Krka d.d. podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

Darunavir Krka d.d. podávaný současně s kobicistatem je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency (HIV-1) u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

Tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění vhodného dávkování k léčbě infekce HIV-1 u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří:

- nebyli dosud léčeni antiretrovirovými (antiretroviral treatment – ART) (viz bod 4.2).
- byli již dříve antiretrovirovými léčeni bez mutací spojených s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs) a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$. K rozhodnutí, zda u těchto již dříve léčených pacientů začít s léčbou darunavirem se má použít testování genotypu (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV. Po zahájení léčby darunavirem je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez porady s ošetřujícím lékařem.

Profil interakcí darunaviru závisí na tom, zda se používá ritonavir nebo kobicistat k optimalizaci farmakokinetiky. Darunavir proto může mít různé kontraindikace a doporučení pro kombinaci s dalšími léčivými přípravky závisí na tom, zda je účinek látky ritonavirem nebo kobicistatem potencován (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Dávkování

Darunavir musí být vždy podáván perorálně s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru za účelem zlepšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby darunavirem přihlédnuto k údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat nebo ritonavir. Kobicistat není indikován v dávkovacím režimu dvakrát denně ani k užití u pediatrické populace mladší 12 let a s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

Tento přípravek je k dispozici pouze ve formě potahovaných tablet, a proto není vhodný pro pacienty, kteří nejsou schopni spolknout neporušené tablety, jako jsou například malé děti. U těchto pacientů ověřte, zda nejsou k dispozici vhodnější přípravky obsahující darunavir.

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování je 800 mg jednou denně současně s 150 mg kobicistatu jednou denně nebo 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.

Dospělí pacienti již dříve léčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování je následující:

- U již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1), lze použít režim dávkování 800 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně nebo ritonavirem 100 mg jednou denně podávaných spolu s jídlem. Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.
- U všech ostatních již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování 600 mg dvakrát denně s ritonavirem 100 mg dvakrát denně podávaných spolu s jídlem. Uvedeno v souhrnu údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

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

Pediatričtí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Doporučené dávkování je 800 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně podávaných spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně podávaných spolu s jídlem (u dospívajících starších 12 let). Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně. Dávka kobicistatu podávaná spolu s darunavirem u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Pediatričtí pacienti již dříve léčení antiretrovirovými (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Dávka kobicistatu podávaná spolu s darunavirem u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Doporučený dávkovací režim je následující:

- U již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet

CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1) lze užívat dávkovací režim 800 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně podávaných spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně podávaných spolu s jídlem (u dospívajících starších 12 let). Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně. Dávka kobicistatu podávaná spolu s darunavirem u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

- U všech ostatních již dříve antiretrovirových léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování uvedeno v souhrnu údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

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

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky darunaviru a/nebo kobicistatu nebo ritonaviru do 12 hodin od doby obvyklého užívání při užívání 1x denně má být pacient poučen, aby užil dávku darunaviru a kobicistatu nebo ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 12 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na poločasů darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo ritonaviru a na doporučeném přibližně 24hodinovém intervalu dávkování.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. s kobicistatem nebo ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávky přípravku Darunavir Krka d.d. s kobicistatem nebo ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být darunavir v této věkové skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, darunavir je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžká porucha funkce jater by mohlo vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Darunavir se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru (viz body 4.4 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, a proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů. Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírné zvýšení sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Z tohoto důvodu může být zavádějící použití clearance kreatininu jako odhad renální eliminace. Kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky darunaviru by proto neměl být zahájen u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min jestliže jakákoli souběžná medikace vyžaduje úpravu dávky na základě clearance kreatininu: např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir disoproxil (jako-fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir dipovoxil.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte k údajům uvedeným v jeho Souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

Darunavir Krka d.d. se nemá používat u pediatrických pacientů

- mladších 3 let z důvodu bezpečnosti (viz body 4.4 a 5.3), nebo
- s tělesnou hmotností nižší než 15 kg, protože u této populace nebyla stanovena dávka na základě dostatečného počtu pacientů (viz bod 5.1).

Přípravek Darunavir Krka d.d. užívaný s kobicistatem se nesmí používat u dětí ve věku 3 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg, protože dávka kobicistatu, která se má u těchto dětí použít, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.3).

Doporučení pro dávkování u dětí viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru.

Darunavir/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba darunavirem/kobicistatem během těhotenství zahajovat a ženy, které během léčby darunavirem/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit darunavir/ritonavir.

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají darunavir s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru užívat během 30 minut po jídle. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Souběžná léčba s některým z následujících léčivých přípravků vzhledem k očekávanému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu a potenciálu pro ztrátu terapeutického účinku (viz body 4.4 a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného buď ritonavirem, nebo kobicistatem:

- Kombinace s přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).
- Současné podávání se silnými induktory rifampicinu CYP3A a s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Současným užíváním je očekáváno snížení plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu, které může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoje rezistence (viz body 4.4. a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného buď kobicistatem, nebo ritonavirem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na induktory CYP3A než darunavir potencovaný ritonavirem. Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A je kontraindikováno, vzhledem k možnému snížení expozice kobicistatu a darunaviru, která vede ke ztrátě terapeutického účinku. Silnými induktory CYP3A jsou např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (viz body 4.4 a 4.5).

Darunavir potencovaný buď ritonavirem nebo kobicistatem inhibuje eliminaci léčivých látek, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A, která vede ke zvýšení expozice těchto souběžně užívaných přípravků. Z tohoto důvodu je souběžné užívání takových léčivých přípravků, u nichž jsou zvýšené koncentrace v plazmě doprovázeny výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod kontraindikováno (týká se darunaviru potencovaného buď ritonavirem nebo kobicistatem). K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin, pokud je užíván u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)

- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil - je-li užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin a lomitapid (viz bod 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Přípravek Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo 800 mg má být vždy užíván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru pro zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Je tudíž vhodné před zahájením léčby darunavirem nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat nebo ritonavir.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Nedoporučuje se měnit dávkování kobicistatu nebo ritonaviru.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se kombinace darunaviru s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s jiným optimalizovaným základním režimem OBR než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání darunaviru se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Darunavir/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z

matky na dítě. Proto se léčba darunavirem/kobicistatem během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby darunavirem/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší pacienti

O užívání darunaviru pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají darunavir, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a souběžně probíhajících onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotransferáz. Vzácně (< 0,1 %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během postmarketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu darunavirem okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eozinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka byla častěji zaznamenána u pacientů již dříve léčených kombinací darunavir/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze kombinací darunavir/ritonavir bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem bez darunaviru (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Darunavir se má používat s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U darunaviru byla hlášena léčivou látkou vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s darunavirem/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játra. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací darunaviru s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienti je během léčby nutno sledovat.

U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinuaminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby kombinací darunaviru s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci darunaviru s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru porucha jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost darunaviru nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami a darunavir je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být darunavir používán s opatrností u

pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky pro kombinaci darunavir/ritonavir. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Kobicistat snižuje clearance kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu. To je třeba vzít v úvahu, pokud je podáván darunavir s kobicistatem pacientům, u nichž je clearance kreatininu používána k úpravě dávky souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.2 a souhrn údajů o přípravku kobicistatu).

V současné době neexistují dostatečné údaje k určení, zda společné podávání tenofovir-disoproxil a kobicistatu je spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pocítují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce na dosud asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizovaná a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* (dříve známá jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy mají být vyšetřeny a v případě nutnosti má být zahájena léčba. V klinických studiích s darunavirem v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace onemocnění *herpes simplex* a *herpes zoster*.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

S darunavirem bylo provedeno několik interakčních studií, a to při nižších, než doporučených dávkách. Vliv na současně podávané léčivé přípravky proto může být podhodnocen a může tedy být indikováno klinické hodnocení bezpečnosti. Ohledně úplných informací o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Zvýšení farmakokinetického účinku a současně užívané léky

Darunavir má různé profily interakce v závislosti na tom, zda je účinek léčivé látky potencován ritonavirem nebo kobicistatem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A: současné užívání darunaviru/kobicistatu spolu se silnými induktory CYP3A je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání se slabými až středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Současné užívání darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu s lopinavirem/ritonavirem, rifampicinem a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Na rozdíl od ritonaviru nemá kobicistat žádné indukční účinky na enzymy nebo transportní proteiny (viz bod 4.5). V případě převodu z ritonaviru na kobicistat k optimalizaci farmakokinetiky je v prvních dvou týdnech léčby darunavirem/kobicistatem vyžadována opatrnost, zejména v případě, že byla titrována nebo upravována dávka jakýchkoli současně užívaných léčivých přípravků při použití ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. V těchto případech může být potřeba snížit dávky současně užívaných přípravků.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným darunavirem jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunaviru, musí se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně. Viz souhrn údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety (bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (Pgp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Profil interakcí darunaviru se může lišit v závislosti na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používají k optimalizaci farmakokinetiky. Doporučení uvedená pro současné užívání darunaviru s dalšími léčivými přípravky se může lišit v závislosti na tom, zda je darunavir potencován ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3 a 4.4) a je také potřeba opatrnosti při zahájení léčby v případě převodu z ritonaviru na kobicistat k optimalizaci farmakokinetiky (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru (ritonavir k optimalizaci farmakokinetiky)

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují působení CYP3A lze očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru, což vede ke snížení plazmatických koncentrací těchto látek a v důsledku toho dochází u darunaviru ke ztrátě terapeutického účinku a možnému vývoji rezistence (viz body 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, které jsou kontraindikovány, jsou např. rifampicin, třezalka tečkovaná a lopinavir.

Současné užívání darunaviru a ritonaviru s jinými léčivými přípravky, které inhibují CYP3A může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A se nedoporučuje a je třeba zvýšené opatrnosti. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol).

Léčivé přípravky ovlivňující expozici darunaviru (kobicistat k optimalizaci farmakokinetiky)

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány CYP3A a současné užívání s induktory CYP3A může vést k subterapeutické plazmatické expozici darunaviru. Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější

na indukci CYP3A než ritonavirem potencovaný darunavir: současné užívání darunaviru/kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (např. třezalka tečkovaná, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se slabými až středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason a bosentan) se nedoporučuje (viz tabulka interakcí níže).

Na současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 se vztahují stejná doporučení nezávisle na to, zda je darunavir potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem (viz odstavec výše).

Přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivými, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Současné podávání potencovaného darunaviru s léčivými, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Celková optimalizace farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedla přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s přípravkem, který optimalizuje farmakokinetiku (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti darunaviru/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje transportéry P-glykoproteinu OATP1B1 a OATP1B3 a současné užívání se substráty těchto transportérů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto látek (např. dabigartan etexilát, digoxin, statiny a bosentan; viz níže uvedená tabulka interakcí).

Přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným kobicistatem

Doporučení pro darunavir potencovaný ritonavirem s ohledem na substráty CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 a OATP1B3 jsou odpovídající také pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz kontraindikace a doporučení uvedené v části výše). Kobicistat 150 mg užívaný s 800 mg darunaviru jednou denně optimalizuje farmakokinetické parametry darunaviru srovnatelným

způsobem jako ritonavir (viz bod 5.2).

Na rozdíl od ritonaviru, kobicistat neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené #) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti.

Profil interakcí darunaviru záleží na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat používán k optimalizaci farmakokinetiky proto se mohou u darunaviru lišit doporučení o současně užívané medikaci v závislosti na tom, zda je látka potencována ritonavirem nebo kobicistatem. Studie interakcí uvedené níže nebyly provedeny s darunavirem potencovaným kobicistatem. Stejná doporučení lze aplikovat, i přestože nejsou specificky indikovány. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat.

Interakce mezi darunavirem/ritonavirem a antiretrovirovými i neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí (↔) 80 – 125 %, pod ním (↓) nebo nad ním (↑) (nebylo stanoveno „ND“).

V tabulce níže jsou uvedeny konkrétní přípravky k optimalizaci farmakokinetiky, pokud se doporučení liší. V případě, že jsou doporučení stejná pro darunavir současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nebo kobicistatu, užívá se označení „potencovaný darunavir“.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s darunavirem.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru ↓ 22 % C _{24h} dolutegraviru ↓ 38 % C _{max} dolutegraviru ↓ 11 % dolutegravir ↔* * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Potencovaný darunavir a dolutegravir mohou být užívány bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Potencovaný darunavir a raltegravir lze použít bez úpravy dávkování.
<i>Nukleo(s)tidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 %	Potencovaný darunavir a didanosin lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno,

	AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání potencovaného darunaviru s jídlem.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % # AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván potencovaný darunavir podávaný v kombinaci s tenofovir-disoproxiilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky. Darunavir současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud je clearance kreatininu použita na úpravu dávky tenofovir-disoproxililu, viz bod 4.4.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s potencovaným darunavirem, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých způsobů vylučování ostatních NRTI, zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a potencovaného darunaviru.	Potencovaný darunavir podávaný s těmito NRTI lze použít bez úpravy dávkování. Darunavir současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud se clearance kreatininu používá na úpravu dávky emtricitabinu nebo lamivudinu viz bod 4.4
<i>Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu ↑ 21 % C _{min} efavirenzu ↑ 17 % C _{max} efavirenzu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↓ 31 % # C _{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzu. Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C _{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunavir/ritonavir, musí se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37 % C _{min} etravirinu ↓ 49 % C _{max} etravirinu ↓ 32 %	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirinem 200 mg dvakrát denně

	AUC darunaviru ↑ 15 % C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C _{min} nevirapinu ↑ 47 % C _{max} nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C _{min} rilpivirinu ↑ 178 % C _{max} rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 11 % C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný darunavir a rilpivirin lze použít bez úpravy dávkování.
HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru†		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C _{min} atazanaviru ↑ 52 % C _{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔ Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování. Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jiným antiretrovirotikem, které vyžaduje optimalizaci farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C _{min} indinaviru ↑ 125 % C _{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C _{min} darunaviru ↑ 44 % # C _{max} darunaviru ↑ 11 % Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě nesnášenlivosti přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně. Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jiným antivirotikem, které vyžaduje optimalizaci farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).
Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C _{min} darunaviru ↓ 42 % # C _{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C _{min} sachinaviru ↓ 18 %	Kombinace darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje. Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v

	<p>C_{max} sachinaviru ↓ 6 %</p> <p>Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně</p> <p>Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně</p>	<p>kombinaci s jiným antiretrovirotikem, které vyžaduje optimalizaci farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).</p>
HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC lopinaviru ↑ 9 %</p> <p>C_{min} lopinaviru ↑ 23 %</p> <p>C_{max} lopinaviru ↓ 2 %</p> <p>AUC darunaviru ↓ 38 %[‡]</p> <p>C_{min} darunaviru ↓ 51 %[‡]</p> <p>C_{max} darunaviru ↓ 21 %[‡]</p> <p>AUC lopinaviru ↔</p> <p>C_{min} lopinaviru ↑ 13 %</p> <p>C_{max} lopinaviru ↑ 11 %</p> <p>AUC darunaviru ↓ 41 %</p> <p>C_{min} darunaviru ↓ 55 %</p> <p>C_{max} darunaviru ↓ 21 %</p> <p>[‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek</p>	<p>Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání potencovaného darunaviru s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
ANTAGONISTÉ CCR5		
<p>Maravirok 150 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC maraviroku ↑ 305 %</p> <p>C_{min} maraviroku ND</p> <p>C_{max} maraviroku ↑ 129 %</p> <p>Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.</p>	<p>Dávka maraviroku při současném podávání s potencovaným darunavirem má být 150 mg dvakrát denně.</p>
ANTAGONISTA $\alpha 1$-ADRENORECEPTORU		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir zvýší koncentraci alfuzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Současné podávání potencovaného darunaviru s alfuzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
ANESTETIKA		
<p>Alfentanil</p>	<p>Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným darunavirem.</p>	<p>Současné užívání se potencovaným darunavirem může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.</p>
ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKA		
<p>Disopyramid</p> <p>Flekainid</p> <p>Lidokain (systémový)</p> <p>Mexiletin</p> <p>Propafenon</p> <p>Amiodaron</p> <p>Bepidil</p> <p>Dronedaron</p> <p>Ivabradin</p> <p>Chinidin</p> <p>Ranolazin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný darunavir zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)</p>	<p>Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána se potencovaným darunavirem.</p> <p>Současné podávání potencovaného darunaviru a amiodaronu, bepidilu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu, nebo ranolazinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

Digoxin 0,4 mg jednorázová dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C _{min} digoxinu ND C _{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice Pgp)	U pacientů, kteří jsou léčeni potencovaným darunavirem se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k nízkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka má být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C _{min} klarithromycinu ↑ 174 % C _{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↑ 1 % # C _{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s darunavirem/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice Pgp)	Při kombinaci klarithromycinu se potencovaným darunavirem je nutná opatrnost. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku pro klarithromycin doporučenou dávku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné užívání potencovaného darunaviru s těmito antikoagulancii může zvýšit jejich koncentrace, a to může vést ke zvýšenému riziku krvácení. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití potencovaného darunaviru a těchto antikoagulancií se nedoporučuje.
Dabigatran Tikagrelor	Nebylo studováno. Současné užívání potencovaného darunaviru může vést k významnému zvýšení expozice dabigatranu nebo tikagreloru.	Současné podávání potencovaného darunaviru s dabigatranem nebo tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3.).
Klopidogrel	Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencovaným darunavirem sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s potencovaným darunavirem se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání potencovaného darunaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu s potencovaným darunavirem má být sledován INR (International Normalized Ratio).
ANTIKONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru v plazmě a přípravku zlepšujícího jeho farmakokinetiku. (indukce enzymů CYP450)	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru se v kombinaci s těmito látkami nemá užívat. Podávání těchto léčivých přípravků s darunavirem/kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 %	Pro darunavir/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat darunavir/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí

	C_{max} darunaviru ↔	účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání darunaviru/ritonaviru může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %. Použití karbamazepinu s darunavirem a kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klonazepam	Nebylo studováno. Podávání potencovaného darunaviru s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se podává potencovaný darunavir s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
ANTIDEPRESIVA		
Paroxetin 20 mg jednou denně	AUC paroxetinu ↓ 39 % C _{min} paroxetinu ↓ 37 % C _{max} paroxetinu ↓ 36 % AUC #darunaviru ↔ C _{min} #darunaviru ↔ C _{max} #darunaviru ↔	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s potencovaným darunavirem, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiva. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba potencovaným darunavirem, mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď na antidepresiva.
Sertralin 50 mg jednou denně	AUC sertralinu ↓ 49 % C _{min} sertralinu ↓ 49 % C _{max} sertralinu ↓ 44 % AUC #darunaviru ↔ C _{min} #darunaviru ↓ 6 % C _{max} #darunaviru ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	V rozporu s těmito údaji mohou kombinace darunavir/ritonavir, darunavir/kobicistat zvyšovat plazmatické koncentrace těchto antidepresiv (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A). Současné užívání potencovaného darunaviru a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencovaný darunavir s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nebylo studováno. Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir podávaný současně s kobicistatem zvýší plazmatické koncentrace metforminu (inhibice MATE1).	Je doporučeno pečlivé monitorování pacienta a úprava dávkování metforminu u pacientů, kteří užívají darunavir s kobicistatem. (neplatí pro darunavir podávaný současně s ritonavirem)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencovaným darunavirem je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450 ritonavirem) Koncentrace vorikonazolu mohou být zvýšeny nebo sníženy, pokud je darunavir	Vorikonazol nemá být užíván současně s potencovaným darunavirem, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.

	současně podáván s kobicistatem. (inhibice enzymů CYP450)	
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Potencovaný darunavir může zvýšit plazmatické koncentrace antivykotik a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je zapotřebí současné užívání, neměla by denní dávka itrakonazolu překročit 200 mg.
Klotrimazol	Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a potencovaného darunaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	
ANTIURATIKA		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a potencovaného darunaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba potencovaným darunavirem, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je použití potencovaného darunaviru s kolchicinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).
ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C _{min} artemetheru ↔ C _{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C _{min} dihydroartemisininu ↔ C _{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C _{min} lumefantrinu ↑ 126 % C _{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 13 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencovaného darunaviru a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných inhibitorů proteázy, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a potencovaného darunaviru se nedoporučuje. Kombinace rifampicinu a potencovaného darunaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).
Rifabutin 150 mg obden	AUC**rifabutinu ↑ 55 % C _{min} ** rifabutinu ↑ ND C _{max} ** rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C _{min} darunaviru ↑ 68 % C _{max} darunaviru ↑ 39 % ** součet aktivních složek rifabutinu	U pacientů léčených kombinací darunavir s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě

	<p>(mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit)</p> <p>Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25-<i>O</i>-desacetylriřabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetylriřabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C_{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí.</p> <p>(Riřabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání darunaviru se 100 mg ritonaviru spolu s riřabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.</p>	<p>problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami riřabutinu a/nebo monitorování hladin riřabutinu.</p> <p>Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV.</p> <p>Na základě bezpečnostního profilu darunavir/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti riřabutinu důvodem pro úpravu dávky darunaviru/ritonaviru.</p> <p>Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami riřabutinu než 300 mg/den.</p> <p>Současné podávání darunaviru s kobicistatem a riřabutinem se nedoporučuje.</p>
CYTOSTATIKA		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný darunavir zvyšuje plazmatické koncentrace těchto cytostatik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně spotencovaným darunavirem, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami.</p> <p>Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s potencovaným darunavirem.</p> <p>Současné použití everolimu nebo irinotekanu a potencovaného darunaviru se nedoporučuje.</p>
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný darunavir zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Souběžné podávání potencovaného darunaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke komatu (viz bod 4.3).</p>
<p>Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)</p>	<p>Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu spotencovaným darunavirem.</p> <p>Souběžné podávání potencovaného darunaviru a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
BETABLOKÁTORY		
<p>Karvedilol Metoprolol Timolol</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)</p>	<p>Při současném podávání potencovaného darunaviru s betablokátory je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.</p>
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		

Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání potencionovaného darunaviru je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s potencionovaným darunavirem, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky obsahující 100 mg ritonaviru podávány dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s potencionovaným darunavirem, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání potencionovaného darunaviru a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A může zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklomethason musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémově podávaný)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason má být v kombinaci s potencionovaným darunavirem užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a potencionovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo a jeho přípravků optimalizaci farmakokinetiky. (indukce CY(3A)	Při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu. Nedoporučuje se současně podávání darunaviru s kobicistatem a bosentanem.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Inhibitory proteázyNS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Potencionovaný darunavir může zvýšit expozici grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné užívání potencionovaného darunaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3.).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencionovaný darunavir zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současně podávání potencionovaného darunaviru s glekaprevirem/pibrentasvirem.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace darunaviru a a přípravků zlepšujících jeho	Potencionovaný darunavir nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou

	farmakokinetiku. (indukce CYP450)	(<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, ukončete její užívání a v případě možnosti zkontrolujte virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě potencioným darunavirem očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání potencioného darunaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C _{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C _{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir AUC atorvastatinu ↑ 290 % ^Ω C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % ^Ω C _{min} atorvastatinu ND ^Ω ^Ω s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a potencioného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednorázová dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C _{min} pravastatinu ND C _{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinašobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a potencioného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě údajů publikovaných u darunaviru/ritonaviru AUC rosuvastatinu ↑ 93 % [§] C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % [§] C _{min} rosuvastatinu ND [§] [§] s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a potencioného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencioný darunavir zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencioný darunavir může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude zvýšena, pokud budou	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování

Takrolimus Everolimus	podávány s potencovaným darunavirem. (inhibice CYP3A)	imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a potencovaného darunaviru se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a potencovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a potencovaného darunaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 24 % Oproti tomu kombinace darunavir/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace methadonu (viz SmPC pro kobicistat).	Při zahájení společného podávání s potencovaným darunavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Úprava dávky methadonu však může být nutná při současném podávání po delší období. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C _{min} buprenorfinu ↔ C _{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C _{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C _{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C _{min} naloxonu ND C _{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s potencovaným darunavirem nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný darunavir zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Pokud se s těmito analgetiky podává potencovaný darunavir, doporučuje se klinické sledování.
ESTROGENNÍ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	AUC drospirenonu ↑ 58 % ^ε C _{min} drospirenonu ND ^ε C _{max} drospirenonu ↑ 15 % ^ε AUC ethinylestradiolu ↓ 30 % ^ε C _{min} ethinylestradiolu ND ^ε C _{max} ethinylestradiolu ↓ 14 % ^ε ^ε s darunavirem/kobicistatem	Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává darunavir, doporučuje se kvůli potenciálu k hyperkalémii klinické sledování. Při současném užívání potencovaného darunaviru a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogény v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficience.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 μg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % ^β C _{min} ethinylestradiolu ↓ 62 % ^β C _{max} ethinylestradiolu ↓ 32 % ^β AUC norethisteronu ↓ 14 % ^β C _{min} norethisteronu ↓ 30 % ^β C _{max} norethisteronu ↔ ^β ^β s darunavirem/ritonavirem	
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		

Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencionovaného darunaviru a naloxegolu je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí [#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a potencionovaného darunaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce je spolu se potencionovaným darunavirem nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání potencionovaného darunaviru se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafil, doporučuje se nepřekročit jednorázovou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednorázovou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednorázovou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencionovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s potencionovaným darunavirem nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání potencionovaného darunaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencionovaného darunaviru se nedoporučuje.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	[#] AUC darunaviru ↔ [#] C _{min} darunaviru ↔ [#] C _{max} darunaviru ↔	Potencionovaný darunavir může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování darunaviru.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální podání) Zoldipem	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání potencionovaného darunaviru může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Pokud je současně s potencionovaným darunavirem podáván parenterální midazolam může to způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje ze současného užívání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteáz předpokládají možné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu 3-	Je doporučeno klinické sledování v případech současného podání potencionovaného darunaviru s těmito sedativy/hypnotiky a je třeba zvážit nižší dávku sedativ/hypnotik. Společné podání potencionovaného darunaviru s parenterálním midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační insuficience a/nebo prodloužené

Midazolam (perorální podání) Triazolam	4x.	sedace. Je třeba zvážit úpravu dávkování midazolamu zejména, pokud je podávána více než jedna dávka midazolamu. Potencovaný darunavir s triazolamem a perorálně podávaným midazolamem je kontraindikován (viz bod 4.3).
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání patencovaného darunaviru s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoterodinu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoterodinu nebo solifenacinu.

Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování)

† Účinnost a bezpečnost podávání darunaviru se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitoru proteázy obecně nedoporučuje.

‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru má být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyšuje možné riziko.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg těhotenství může vést k nízké expozici darunaviru (viz bod 5.2), což může být spojeno se zvýšeným rizikem selhání léčby a zvýšeným rizikem přenosu HIV na dítě. Léčba darunavirem/kobicistatem se v těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby darunavirem/kobicistatem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky. Jak vzhledem k možnosti přenosu HIV, tak i vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojených dětí, mají být matky poučeny, aby při léčbě přípravkem Darunavir Krka d.d. v žádném případě nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Darunavir v kombinaci s kobicistatem nebo ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby darunavirem podávaným s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunoestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých průměrná doba léčby kombinací darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Během klinické studie fáze III GS-US-216-130 s darunavirem/kobicistatem (n = 313 dosud neléčených a již léčených pacientů), zaznamenalo 66,5 % osob alespoň jeden nežádoucí účinek. Léčba trvala průměrně 58,4 týdne. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly průjem (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežádoucí účinky jsou diabetes melitus, hypersenzitivita (na přípravku), imunoestituční zánětlivý syndrom, vyrážka a zvracení.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky s darunavirem/ritonavirem pozorované v klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek
Kategorie frekvence	
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
vzácné	zvýšení počtu eosinofilů

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, (léková) hypersenzitivita
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, inzulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, abnormální sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	konjunktivální hyperemie, suché oko
vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužení QT intervalu na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestezie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy

méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšeníaminotransferáz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
časté	vyrážka (včetně makulární, makulopapulární, papulární erytematózní a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové spasmy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferníedém, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, abnormální pocit, xeróza

Nežádoucí účinky pozorované u darunaviru/kobicistatu u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	(léková) hypersenzitivita
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	abnormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem, nauzea
časté	zvracení, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie, flatulence, zvýšená hladina pankreatických enzymů
méně časté	akutní pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšená hladina jaterních enzymů
méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
velmi časté	vyrážka (zahmující makulární, makulopapulární, papulární erytematózní, svědivou vyrážku, generalizovanou vyrážku a alergická dermatitida)
časté	angioedém, pruritus, urtikarie
vzácné	reakce na léčivou látku s eozinofilii a systémovými příznaky*, Stevens-Johnsonův syndrom*
není známo	toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaný pustulózní exantém*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
časté	myalgie
méně časté	osteonekróza*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava
méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
časté	zvýšená hladina kreatininu v krvi

* tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s darunavirem/kobicistatem, ale byly zaznamenány během léčby s darunavirem/ritonavirem a mohou být také očekávány u darunaviru/kobicistatu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4. Ve studii s jednou skupinou, která hodnotila darunavir v dávce 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně a jinými antiretrovirotiky, 2,2 % pacientů ukončilo léčbu kvůli vyrážce.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů, byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících darunavir/ritonavir + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími darunavir/ritonavir bez raltegraviru nebo raltegravir bez darunaviru/ritonaviru. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s prodáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz

bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití inhibitorů proteázy zejména v kombinaci s NRTI byly hlášeny zvýšení hladin CPK, myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u pacientů s hemofilií

U pacientů s hemofilií léčených antiretrovirovými inhibitory proteázy byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti darunaviru s ritonavirem u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze dvou studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými, kteří dostávali darunavir ve formě tablet s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými.
- 21 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří dostávali darunavir ve formě perorální suspenze s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými
- 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretrovirovými ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Hodnocení bezpečnosti darunaviru s kobicistatem u pediatrických pacientů bylo provedeno v klinické studii GS-US-216-0128 (již léčení, virologicky suprimovaní, n=7) u dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Bezpečnostní analýzy provedené v této studii u dospívajících subjektů v porovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru a kobicistatu u dospělých subjektů neodhalily žádné nové bezpečnostní problémy.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými darunavirem podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčení, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním darunavirem podávaným s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru ve formě tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování darunavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování darunavirem spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem hodnot EC_{50} v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a primárních izolátů skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmezí od $< 0,1$ do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

In vitro selekce viru z divokého (terénního) typu HIV-1 rezistentní na darunavir byla zdlouhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemůže být vysvětlována vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirotiky (*TITAN* a souhrnná analýza z hodnocení *POWER* 1, 2 a 3 a *DUET* 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na darunavir se současně podanou nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC_{50}) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40.

Izoláty s výchozí FC ≤ 10 jsou citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 mají sníženou citlivost; izoláty a FC > 40 jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotiky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotiky.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací proteázy HIV-1 a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS Týden 192	ODIN Týden 48		TITAN Týden 48
	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=343	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^aTLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

^bseznam IAS-USA

Nízké míry rozvoje rezistence viru HIV-1 byly pozorovány u pacientů dosud neléčených ART, kteří byli prvně léčeni darunavirem/kobicistatem jednou denně v kombinaci s jinou ART a u pacientů již dříve léčených ART bez RAM vůči darunaviru, kteří dostávali darunavir/kobicistat v kombinaci s jinou ART. Níže uvedená tabulka zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutací a rezistenci vůči PI při virologickém selhání v závěru léčby ve studii GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. týden
--	----------------------------

	Dosud neléčení pacienti darunavirem/kobicistatem 800/150 mg jednou denně n=295	Již dříve léčení pacienti darunavirem/kobicistatem 800/150 mg jednou denně n=18
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o genotypu, u kterých se vyvinuly mutace ^b v závěru léčby, n/N		
Primární (hlavní) PI mutace	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o fenotypu, které ukazují na rezistenci na PI v závěru léčby ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sachinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virologické selhání bylo definováno jako: nikdy nepotlačené: potvrzení snížení HIV-1 RNA < 1 log₁₀ proti výchozí hodnotě a ≥ 50 kopií/ml v 8. týdnu; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml s následným potvrzením HIV-1 RNA na ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzený nárůst > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z nejnižšího bodu; ukončení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při poslední návštěvě

^b záznamy IAS-USA

^c V GS-US216-0130 úvodní fenotyp nebyl dostupný.

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI. U virologických selhání ve studii GS-US-216-130 nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI HIV.

Klinické výsledky

Vliv kobicistatu na optimalizaci farmakokinetiky darunaviru byl hodnocen v klinické studii fáze I u zdravých subjektů, kterým byl podáván darunavir dávce 800 mg buď se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně. Farmakokinetické parametry darunaviru byly v ustáleném stavu srovnatelné, pokud byl potencovaný kobicistatem nebo ritonavirem. Pro informace o kobicistatu viz souhrn údajů o přípravku pro kobicistat.

Dospělí pacienti

Účinnost darunaviru v dávce 800 mg jednou denně podávaného současně s kobicistatem 150 mg u dosud neléčených pacientů a u již dříve ART léčených pacientů

GS-US-216-130 byla otevřená klinická studie, fáze III s jednou skupinou, která hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených pacientů a 18 již dříve léčených pacientů). Tito pacienti užívali darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně se základním režimem zvoleným zkoušejícím, který obsahoval 2 aktivní NRTI.

U pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli vhodní pro tuto studii, skrínigové vyšetření rezistence genotypu neprokázalo RAM vůči darunaviru a skrínigové vyšetření plazmatické HIV-1 RNA bylo ≥ 1000 kopií/ml. Údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu klinické studie GS-US-216-130 jsou

uvedeny v tabulce níže:

	GS-US-216-130		
<i>Výsledky ve 48. týdnu</i>	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=18	Všichni pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=313
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Střední změna v HIV-1 RNA log od výchozího stavu (log ₁₀ kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Střední změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu ^b	+174	+102	+170

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dopočítáno LOCF

Účinnost darunaviru v dávce 800 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem 100 mg jednou denně u dosud ART neléčených pacientů

Průkaz účinnosti darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně je založen na analýze 192týdenních údajů z randomizované kontrolované otevřené studie fáze III *ARTEMIS* u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky nakažených HIV-1 srovnávající darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně s lopinavirem/ritonavirem 800/200 mg/den (podáváno buď dvakrát denně nebo jednou denně). Obě ramena užívala fixní doplňkovou léčbu sestávající z tenofovir-disoproxil-fumarátu v dávce 300 mg jednou denně a emtricitabinu v dávce 200 mg jednou denně.

Tabulka níže ukazuje údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu a 96. týdnu studie *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Týden 48 ^a			Týden 96 ^b		
<i>Výsledky</i>	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg za den n=346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg za den n=346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c Všichni pacienti	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
Počáteční stav 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
Počáteční stav 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
Počáteční počet buněk CD4+ < 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

Počáteční počet buněk CD4+ ≥ 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
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

^b Údaje založené na analýze ve 96. týdnu

^c Dopotčítávání podle algoritmu TLOVR

^d Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^e Nedokončivší (Non-completer) jsou započítáni jako selhání: pacienti, kteří předčasně přerušili léčbu, jsou započítáni se změnou rovnou 0

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu darunavirem/ritonavirem definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml byla v analýze ve 48. týdnu prokázána (v předem definovaném 12% rozmezí noninferiority) jak u populace Intent-To-Treat (ITT), tak u populace On Protocol (OP). Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie ARTEMIS. V hodnocení ARTEMIS se tyto výsledky udržovaly až po 192 týdnů.

Účinnost darunaviru 800 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem 100 mg jednou denně u již ART léčených pacientů

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně s darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n=296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1RNA (kopií/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)
S výchozím počtem CD4+buněk (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)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)

Jiný ^c			
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly ve středních hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dupočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaný u pacientů již dříve antiretrovirových léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Studie **DIONE** je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1, kteří nebyli dosud léčení antiretrovirovými, ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Tito pacienti dostávali darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými. Virologická odpověď byla definována jako snížení virového zatížení HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

DIONE	
Výstupy v týdnu 48	darunavir/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	83,3 % (10)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	14
Střední změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	221
$\geq 1,0$ log ₁₀ snížení virového zatížení v plazmě oproti výchozímu stavu	100 %

^a Dupočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

V otevřené studii fáze II/III, GS-US-216-0128 byla u 7 HIV-1 infikovaných, již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 40 kg hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg a kobicistatu v dávce 150 mg (podávané jako samostatné tablety) a nejméně 2 nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy. Pacienti byli na stabilním antiretrovirovém režimu (nejméně 3 měsíce), který sestával z darunaviru podávaného s ritonavirem, kombinovaného se 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy. Pacienti přešli z ritonaviru na kobicistat v dávce 150 mg jednou denně a nadále užívali darunavir (n=7) a 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.

Virologické výsledky u antiretrovirotiky již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících ve 48. týdnu	
GS-US-216-0128	
Výsledky ve 48. týdnu	Darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n=7)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml přístupem Snapshot podle FDA	85,7 % (6)
Medián procentuální změny výchozího počtu CD4 ⁺ ^a	-6,1 %
Medián změny výchozích hodnot počtu CD4 ⁺ ^a	-342 buněk/mm ³

^a Nezapočítání (pozorované údaje).

Výsledky dalších klinických hodnocení u již ART léčených dospělých a pediatrických pacientů jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretrovirotiky, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s kobicistatem nebo ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Kobicistat a ritonavir inhibují CYP3A, a tím značně zvyšují plazmatické koncentrace darunaviru.

Pro informace o farmakokinetických vlastnostech kobicistatu nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro kobicistat.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %. Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo nízké dávky ritonaviru nižší než při užívání s jídlem. Tablety darunaviru proto mají být užívány spolu s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Druh jídla expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr \pm SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr \pm SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ¹⁴C-darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace

Po dávce 400/100 mg kombinace ¹⁴C-darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ¹⁴C-darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ¹⁴C-darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek darunaviru/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace darunavir/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg podávaného současně s kobicistatem v dávce 150 mg u pediatrických pacientů byla hodnocena ve studii GS US 216 0128 u 7 dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Geometrická průměrná hodnota expozice u dospívajících (AUC_{tau}) byla u darunaviru podobná a u kobicistatu zvýšená o 19 % v porovnání

s expozicemi dosahovanými u dospělých, kteří dostávali darunavir v dávce 800 mg spolu s kobicistatem v dávce 150 mg ve studii GS-US-216-0130. Rozdíl pozorovaný u kobicistatu nebyl považován za klinicky relevantní.

	Dospělí ve studii GS-US-216-0130, 24. týden (reference)^a průměrná hodnota (% CV) GLSM	Dospívající ve studii GS-US-216-0128, 10. den (test)^b průměrná hodnota (% CV) GLSM	Poměr GLSM (90% CI) (test/reference)
n	60 ^c	7	
Farmakokinetický parametr darunaviru			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Farmakokinetický parametr kobicistatu			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Intenzivní farmakokinetické údaje ze 24. týdne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^b Intenzivní farmakokinetické údaje z 10. dne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^c n=59 pro AUC_{tau} a C_{tau}.

^d Ve studii GS-US-216-0128 byla za účelem odhadu AUC_{tau} a C_{tau} jako zástupná hodnota pro koncentrace po 24 hodinách použita koncentrace před podáním dávky (0 hodin).

^e n=57 a n=5 pro GLSM C_{tau} ve studii GS-US-216-0130, resp. ve studii GS-US-216-0128.

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů (n = 12, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ¹⁴C-darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů s poruchou funkce ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV s poruchou funkce ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 – 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním darunaviru

s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být darunavir užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12) ^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru. U žen, které darunavir/kobicistat dostávaly během druhého trimestru těhotenství, byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru nižší o 37 %, 50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla rovněž podstatně snížena, včetně přibližně 90 % snížení hladin C_{min}. Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (viz dále).

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně v rámci antiretrovirového režimu, během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměrná hodnota ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=7)	Třetí trimestr těhotenství (n=6)	Po porodu (6-12 týdnů) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 – 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se darunavir s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myši a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myši ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmat. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplasmat štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myši (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleárního testu *in vivo* u myši, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulosa
Krospovidon
Hyprolosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Silicifikovaná mikrokrytalická celulosa (mikrokrytalická celulosa; koloidní bezvodý oxid křemičitý)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172) – pouze pro 400 mg potahované tablety
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety:

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PP uzávěrem a vysoušedlem:

- 30 tablet: 1 lahvička s 30 potahovanými tabletami
- 60 tablet: 2 lahvičky po 30 potahovaných tabletách
- 90 tablet: 3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách
- 180 tablet: 6 lahviček po 30 potahovaných tabletách

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety:

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PP uzávěrem a vysoušedlem:

- 30 tablet: 1 lahvička s 30 potahovanými tabletami
- 90 tablet: 3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety:

- 30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/001
- 60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/002
- 90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/003
- 180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/004

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety:

- 30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/009
- 90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg darunavirum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Oranžovohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti 19,5 mm x 10 mm, s vyraženým „S2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Darunavir Krka d.d. podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz bod 4.2).

Tablety Darunavir Krka d.d. 600 mg lze užít k zajištění vhodného dávkování (viz bod 4.2):

- K léčbě HIV-1 infekce dospělých pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (antiretroviral treatment - ART), včetně intenzivně předléčených.
- K léčbě HIV-1 infekce pediatrických pacientů od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg.

Při rozhodování o zahájení léčby darunavirem podávaným současně s nízkou dávkou ritonaviru má být pečlivě posouzen dosavadní způsob léčby jednotlivých pacientů a schéma mutací souvisejících s různými látkami. K nasazení darunaviru mají vést genotypové a fenotypové testy (jsou-li k dispozici) a anamnéza (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV. Po zahájení léčby darunavirem je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez rady s ošetřujícím lékařem.

Dávkování

Darunavir musí být vždy podáván perorálně s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zlepšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby darunavirem přihlédnuto k údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku pro ritonavir.

Darunavir Krka d.d. 600 mg potahované tablety se nesmí žvýkat ani kousat. Tato síla není vhodná pro dávky nižší než 600 mg. Tímto přípravkem nelze podávat všechny pediatrické dávky. Jsou dostupné tablety v jiných silách a jiné lékové formy obsahující darunavir.

Dospělí pacienti již dříve léčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování přípravku Darunavir Krka d.d. je 600 mg dvakrát denně současně se 100 mg ritonaviru podávaných spolu s jídlem. Tablety Darunavir Krka d.d. 600 mg lze využít pro sestavení 600 mg dávky dvakrát denně.

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování pro dosud antiretrovirotiky neléčené pacienty viz Souhrn údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety.

Pediatričtí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Tabulka níže uvádí dávku darunaviru a ritonaviru v závislosti na tělesné hmotnosti pediatrických pacientů.

Doporučená dávka pro darunavir a ritonavir^a u dosud neléčených pediatrických pacientů (3 až 17 let)	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně
≥ 40 kg	800 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně

^a s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

Pediatričtí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Je doporučeno užívat darunavir dvakrát denně současně s ritonavirem spolu s jídlem.

Je doporučeno užívat darunavir jednou denně současně s ritonavirem, podávaný spolu s jídlem u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk x 10⁶/l.

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

Doporučená dávka darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru pro pediatrické pacienty je založena na tělesné hmotnosti a neměla by překročit doporučenou dávku pro dospělé (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně).

Doporučená dávka pro darunavir a ritonavir^a u již dříve léčených pediatrických pacientů (3 až 17 let)		
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)	Dávka (dvakrát denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	375 mg darunaviru/50 mg ritonaviru dvakrát denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	450 mg darunaviru/60 mg ritonaviru dvakrát denně
≥ 40 kg	800 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	600 mg darunaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně

^a perorální roztok ritonaviru: 80 mg/ml

U již dříve léčených pediatrických pacientů je doporučeno testování genotypu HIV. Nicméně pokud není možné testování genotypu, je u dosud neléčených HIV pediatrických pacientů doporučen dávkovací režim darunavir/ritonavir jednou denně a u HIV pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy je doporučen dávkovací režim dvakrát denně.

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky darunaviru a/nebo ritonaviru do 6 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil dávku darunaviru a ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 6 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na 15hodinovém poločasu darunaviru v přítomnosti ritonaviru a na doporučeném přibližně 12hodinovém intervalu dávkování.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. s kobicistatem nebo ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. s kobicistatem nebo ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být darunavir v této věkové skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, darunavir je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžká porucha funkce jater by mohlo vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Darunavir se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

U dětí ve věku pod 3 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kg se darunavir/ritonavir nemá užívat, protože u této populace nebyla dávka stanovena na základě dostatečného počtu pacientů (viz bod 5.1).

Kombinace darunavir/ritonavir se nemá z bezpečnostních důvodů užívat u dětí mladších 3 let (viz body 4.4 a 5.3).

Dávkování darunaviru a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti je uvedeno v tabulkách výše.

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru.

Darunavir/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převýší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají darunavir s nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po jídle. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Současné podávání rifampicinu s darunavirem a s nízkou dávkou ritonaviru (viz bod 4.5).

Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).

Současné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Současné užívání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s léčivými látkami, jejichž metabolismus je

vysoce závislý na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod. K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin, pokud je užíván u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil - je-li užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin a lomitapid (viz bod 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Darunavir se vždy musí podávat perorálně s nízkou dávkou ritonaviru za účelem farmakokinetického zvýšení účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Proto se musí před zahájením léčby darunavirem podle potřeby pročíst souhrn údajů o přípravku s obsahem ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Změna dávky ritonaviru se nedoporučuje.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se kombinace darunaviru s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\ 000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s jiným optimalizovaným základním režimem OBR než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání darunaviru se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Darunavir/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou

podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Starší pacienti

O užívání darunaviru pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají darunavir, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a souběžně probíhajícími onemocněními nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotrasferáz. Vzácně (< 0,1 %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během postmarketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu darunavirem okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátností, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eozinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací darunavir/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze kombinací darunavir/ritonavir bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem bez darunaviru (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Darunavir má být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U darunaviru byla hlášena léčivou látkou vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s darunavirem/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játra. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací darunavir/ritonavir je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienti je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotrasferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby kombinací darunavir/ritonavir.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci darunavir/ritonavir porucha jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost darunaviru nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami a darunavir je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být darunavir používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky darunaviru/ritonaviru. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce na dosud asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizovaná a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy mají být vyšetřeny a v případě nutnosti má být zahájena léčba. V klinických studiích s darunavirem v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace onemocnění *herpes simplex* a *herpes zoster*. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

Některé ze studií interakcí byly provedeny s darunavirem v nižších než doporučených dávkách. Účinky současně podávaných léčivých přípravků mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti. Úplné údaje o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencionálním darunavirem jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz v kombinaci s darunavirem, musí se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (Pgp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory izoenzymu CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Současné podávání darunaviru/ritonaviru s léčivými, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivými, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru jako optimalizátorem farmakokinetiky (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti darunaviru/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje nositele P-glykoproteinu, OATP1B1 a OATP1B3, a společné podávání součástí těchto nositelů může zvýšit plazmatické koncentrace těchto složek (např. dabigatran etexilát, digoxin, statiny a bosentan; viz níže tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru/ritonaviru

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A, by bylo možné očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru s výsledným snížením plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, lopinavir). Současné užívání darunaviru a ritonaviru a jiných léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru a vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. indinavir, azolová antimykotika jako klotrimazol). Tyto interakce jsou popsány níže v tabulkách interakcí.

Tabulka interakcí

Interakce mezi darunavirem/ritonavirem a antiretrovirovými i neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí (↔) 80 – 125 %, pod ním (↓) nebo nad ním (↑) (nebylo stanoveno „ND“).

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené #) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s darunavirem.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru ↓ 22 % C _{24h} dolutegraviru ↓ 38 % C _{max} dolutegraviru ↓ 11 % dolutegravir ↔* * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Darunavir podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegravirem mohou být užívány bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Darunavir podávaný společně s nízkou dávkou ritonaviru a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.
Nukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání darunaviru/ritonaviru s jídlem.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % # AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s tenofovir-disoproxiilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých cest vylučování ostatních NRTI zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který	Kombinace darunaviru podávaná společně s nízkou dávkou ritonaviru může být užívána s těmito NRTI bez úpravy dávkování.

	není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru.	
<i>Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu ↑ 21 % C _{min} efavirenzu ↑ 17 % C _{max} efavirenzu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↓ 31 % # C _{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzu. Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C _{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunavir/ritonavir, musí se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37 % C _{min} etravirinu ↓ 49 % C _{max} etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování.
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C _{min} nevirapinu ↑ 47 % C _{max} nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování.
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C _{min} rilpivirinu ↑ 178 % C _{max} rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 11 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.
<i>HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru†</i>		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C _{min} atazanaviru ↑ 52 % C _{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔ Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.

	denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C _{min} indinaviru ↑ 125 % C _{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C _{min} darunaviru ↑ 44 % # C _{max} darunaviru ↑ 11 % Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě intolerance přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně.
Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C _{min} darunaviru ↓ 42 % # C _{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C _{min} sachinaviru ↓ 18 % C _{max} sachinaviru ↓ 6 % Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně	Kombinace darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje.
<i>HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C _{min} lopinaviru ↑ 23 % C _{max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38 % [‡] C _{min} darunaviru ↓ 51 % [‡] C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡]	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↔ C _{min} lopinaviru ↑ 13 % C _{max} lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C _{min} darunaviru ↓ 55 % C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek	
<i>ANTAGONISTÉ CCR5</i>		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C _{min} maraviroku ND C _{max} maraviroku ↑ 129 %	Dávka maraviroku při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru má být 150 mg

	Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	dvakrát denně.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován darunavirem současně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru.	Současné užívání darunaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nebylo studováno. Očekává se, že darunavir zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s darunavirem spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Darunavir spolu s nízkou dávkou ritonaviru podávaný s amiodaronem, bepidilem, dronedaronem, ivabradinem, chinidinem, nebo ranolazinem je kontraindikován (viz bod 4.3).
Digoxin 0,4 mg jednorázová dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C_{min} digoxinu ND C_{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice Pgp)	U pacientů, kteří jsou léčeni darunavirem/ritonavirem, se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k úzkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka má být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C_{min} klarithromycinu ↑ 174 % C_{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C_{min} darunaviru ↑ 1 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s darunavirem/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice Pgp)	Při kombinaci klarithromycinu s darunavirem souběžně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, je nutná opatrnost. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klaritromycin pro doporučenou dávku.
ANTIAGOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban	Nebylo studováno. Současné užívání	Použití potencovaného darunaviru s

Edoxaban Rivaroxaban	darunaviru s těmito antikoagulancii může zvýšit jejich koncentrace, a to může vést ke zvýšenému riziku krvácení (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	těmito antikoagulancii se nedoporučuje.
Dabigatran Tikagrelor	Nebylo studováno. Současné užívání potencionálního darunaviru může vést k významnému zvýšení expozice dabigatranu nebo tikagreloru.	Současné podání potencionálního darunaviru s dabigatranem nebo tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencionálním darunavirem snižuje plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání klopidogrelu s potencionálním darunavirem se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancí, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání darunaviru a nízkých dávek ritonaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru má být sledován INR (International Normalized Ratio).
ANTIKONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru a jeho farmakokinetického posilovače v plazmě (indukce enzymů CYP450)	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru se v kombinaci s těmito látkami nemá užívat.
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 % C _{max} darunaviru ↔	Pro darunavir/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat darunavir/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání darunaviru/ritonaviru může být nutná dávka karbamazepinu snížena o 25 % - 50 %.
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencionálního darunaviru s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se současně podává potencionální darunavir a klonazepam, doporučuje se klinické sledování.
ANTIDEPRESIVA		
Paroxetin 20 mg jednou denně Sertralin 50 mg jednou denně	AUC paroxetinu ↓ 39 % C _{min} paroxetinu ↓ 37 % C _{max} paroxetinu ↓ 36 % AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↔ C _{max} [#] darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49 % C _{min} sertralinu ↓ 49 % C _{max} sertralinu ↓ 44 % AUC [#] darunaviru ↔ C _{min} [#] darunaviru ↓ 6 % C _{max} [#] darunaviru ↔	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi na antidepresiva. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba darunavirem, mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď na antidepresiva.

Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Současné užívání darunaviru souběžně podávaného s nízkou dávkou ritonaviru a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává darunavir s nízkou dávkou ritonaviru a s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencovaným darunavirem je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	Vorikonazol nemá být užíván současně s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nebylo studováno. Darunavir může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp) Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka itrakonazolu přesáhnout 200 mg.
ANTIURATIKA		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je kolchicin s darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).
ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C _{min} artemetheru ↔ C _{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C _{min} dihydroartemisininu ↔ C _{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C _{min} lumefantrinu ↑ 126 % C _{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 13 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin	Kombinace rifapentinu a darunaviru

		kvetiapinem. Zvýšená plazmatická koncentrace kvetiapinu může vést ke komatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nebylo studováno. Očekává se, že darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s darunavirem spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Souběžné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s lurasidonem, pimozidem nebo sertindolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání darunaviru s betablokátorů je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátorů.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky obsahující 100 mg ritonaviru podávány dvakrát denně současně s 50 mikrogramy flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 – 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatická koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšená, pokud jsou podávány současně s darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko rozvoje systémových účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převyšuje riziko, a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason musí být zváženy, zejména v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémově podávaný)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s darunavirem užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické	Při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat

	koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo jeho přípravků zlepšujících farmakokinetiku. (indukce CYP3A)	toleranci pacienta k bosentanu.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Inhibitory proteázy NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné použití darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencovaný darunavir zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencovaného darunaviru s glekaprevirem/pibrentasvirem.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje koncentrace darunaviru a ritonaviru v plazmě. (indukce CYP450)	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, musí ukončit její užívání a v případě možnosti je nutné zkontrolovat virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C _{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C _{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednorázová dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C _{min} pravastatinu ND C _{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinasobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % ^{¶¶}	Pokud je žádoucí současné užívání

10 mg jednou denně	C_{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě publikovaných údajů o darunaviru/ritonaviru	rosuvastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se předpokládá očekává, že potencovaný darunavir zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. bude při současném podávání zvyšovat expozici lomitapidu. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C_{min} darunaviru ↔ # C_{max} darunaviru ↔	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těmito imunosupresivy bude při současném užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru zvýšena. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C_{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C_{max} R(-) methadonu ↓ 24 %	Při zahájení společného podávání s darunavirem/ritonavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Zvýšení dávky methadonu však může být nutné při současném podávání po delší období vzhledem k indukci metabolismu ritonavirem. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C_{min} buprenorfinu ↔ C_{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C_{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C_{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C_{min} naloxonu ND C_{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.

Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný darunavir zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencovaného darunaviru s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.
ESTROGENNÍ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	S darunavirem/ritonavirem nebylo studováno.	Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává darunavir, je vzhledem k možnému vzniku hyperkalémie doporučeno klinické sledování.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % ^β C _{min} ethinylestradiolu ↓ 62 % ^β C _{max} ethinylestradiolu ↓ 32 % ^β AUC norethisteronu ↓ 14 % ^β C _{min} norethisteronu ↓ 30 % ^β C _{max} norethisteronu ↔ ^β ^β s darunavirem/ritonavirem	Při současném užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficience.
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného darunaviru s naloxegolem je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí [#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafillem, doporučuje se nepřekročit jednorázovou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednorázovou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednorázovou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a

		darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování darunaviru.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Zoldipem Midazolam (perorální) Triazolam	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání darunaviru/ritonaviru může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Společné podání s parenterálně podávaným midazolamem a darunavirem současně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje o společném podávání parenterálně podávaného midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě.	Je doporučeno klinické sledování v případech současného podání darunaviru s těmito sedativy/hypnotiky a má být zváženo snížení dávky sedativ/hypnotik. Společné podání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s parenterálně podávaným midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační insuficience a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka. Darunavir s ritonavirem v nízké dávce je s triazolamem nebo perorálním midazolamem kontraindikován (viz bod 4.3).
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání s potencovaným darunavirem s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoterodinu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoterodinu nebo solifenacinu.

Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování)

† Účinnost a bezpečnost podávání darunaviru se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitoru proteázy obecně nedoporučuje.

‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru

na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru má být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyší možné riziko.

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do lidského mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky. Jak vzhledem k možnosti přenosu HIV, tak i vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojených dětí, mají být matky poučeny, aby při léčbě přípravkem Darunavir Krka d.d. v žádném případě nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Darunavir v kombinaci ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imuno-restituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých průměrná doba léčby kombinací darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky pozorované u darunaviru/ritonaviru v klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
vzácné	zvýšení počtu eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, (léková) hypersenzitivita
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, inzulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, abnormální sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	konjunktivální hyperemie, suché oko
vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužení QT intervalu na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní

	amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestézie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy
méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení aminotransferáz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
časté	vyrážka (včetně makulární, makulopapulární, papulární, erytematózní a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové spazmy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní edém, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, abnormální pocit, xeróza

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů, byla vyrážka,

bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících darunavir/ritonavir + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími darunavir/ritonavir bez raltegraviru nebo raltegravir bez darunaviru/ritonaviru. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s podáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití inhibitorů proteáz zejména v kombinaci s NRTI byly hlášeny zvýšení hladiny CPK, myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u pacientů s hemofilií

U pacientů s hemofilií léčených antiretrovirovými inhibitory proteázy byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze dvou studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými, kteří dostávali darunavir ve formě tablet s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými.
- 21 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří dostávali darunavir ve formě perorální suspenze s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými
- 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretrovirovými ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými darunavirem podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčeni, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení hladin jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru ve formě tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování darunavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování darunavirem spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem hodnot EC_{50} v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a primárních izolátů skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

In vitro selekce viru z divokého (terénního) typu HIV-1 rezistentní na darunavir byla zdlouhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemůže být vysvětlována vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (TITAN a souhrnná analýza z hodnocení POWER 1, 2 a 3 a DUET 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na darunavir podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC₅₀) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí FC ≤ 10 jsou citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 mají sníženou citlivost; izoláty a FC > 40 jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotiky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotiky.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací proteázy HIV-1 a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týden	ODIN 48. týden		TITAN 48. týden
	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=343	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně n=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^aTLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

^bseznam IAS-USA

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI.

Klinické výsledky

Dospělí pacienti

Výsledky klinických hodnocení u dosud neléčených pacientů jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety.

Účinnost darunaviru v dávce 600 mg dvakrát denně podávaným současně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně u již ART léčených pacientů

Důkaz účinnosti darunaviru se současně podávaným ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) pacientům již dříve ART léčeným je založen na 96týdenní analýze fáze III studie *TITAN* u již dříve ART léčených pacientů, kteří ale dosud nikdy nedostávali lopinavir, na 48týdenní analýze fáze III studie *ODIN* u pacientů již dříve léčených ART, kteří nevykazovali DRV-RAM, a na analýze 96týdenních údajů z fáze IIb studií *POWER 1* a *2* u pacientů již dříve ART léčených a s vysokou úrovní rezistence k PI.

TITAN je randomizovaná kontrolovaná otevřená studie fáze III srovnávající darunavir se současně podávaným ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg dvakrát denně) u již ART léčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří ale ještě nedostávali lopinavir. Obě ramena používala optimalizovaný základní léčebný režim (OBR = Optimized Background Regimen) složený z nejméně 2 antiretrovirových agens (NRTI buď s nebo bez NNRTI).

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o účinnosti z 48týdenní analýzy studie *TITAN*.

TITAN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně + OBR n=297	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10.5 % (2,9; 18,1) ^b
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c NC = F

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu darunavirem/ritonavirem definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 400 a < 50 kopií/ml byla prokázána ve 48. týdnu (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak pro ITT populaci tak i pro OP populaci. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *TITAN*; 60,4 % pacientů ve skupině s darunavirem/ritonavirem mělo v 96. týdnu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve srovnání s 55,2 % ve skupině s kombinací lopinavir/ritonavir [rozdíl: 5,2 %, 95% interval spolehlivosti (-2,8; 13,1)].

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně s darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN

Výstupy	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n=296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1RNA (kopií/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)
S výchozím počtem buněk CD4+ cell count (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)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly ve středních hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dupočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s darunavirem/ritonavirem 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaný u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použit u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

POWER 1 a **POWER 2** jsou randomizované kontrolované klinické studie srovnávající darunavir se současně podávaným ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s kontrolní skupinou dostávající zkoušejícím vybranou léčbu založenou na PI u HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých před tím došlo k selhání více než 1 režimu obsahujícího PI. OBR sestávající se nejméně ze 2 NRTIs s enfuvirtidem nebo bez enfuvirtidu (ENF) byl použit v obou studiích.

V tabulce níže jsou uvedena data 48týdenní a 96týdenní analýzy účinnosti ze sloučených studií **POWER 1** a **POWER 2**.

POWER 1 a POWER 2 sloučené údaje						
Výstupy	Týden 48			Týden 96		
	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=131	Kontrola n=124	Rozdíl v léčbě	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n=131	Kontrola n=124	Rozdíl v léčbě
HIV RNA < 50	45,0 %	11,3 %	33,7 %	38,9 %	8,9 %	30,1 %

kopii/ml ^a	(59)	(14)	(23,4 %; 44,1 %) ^c	(51)	(11)	(20,1 %; 40,0 %) ^c
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dupočítáno

^c 95% interval spolehlivosti

Analýza dat z 96 týdnů léčby ve studiích *POWER* potvrdila trvalou antiretrovirální účinnost a imunologický přínos.

Z 59 pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali kompletní virovou supresí (< 50 kopii/ml), odpovídalo v 96. týdnu 47 pacientů (80 % respondentů z 48. týdne).

Základní genotyp nebo fenotyp a virologické výsledky

Výchozí genotyp a FC darunaviru (relativní posun v citlivosti vzhledem k referenčnímu vzorku) se ukázaly jako predikační faktor virologické odpovědi.

*Podíl (%) pacientů s odpovědí (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ve 24. týdnu) na darunavir podávaný současně s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) u výchozího genotypu^a a výchozí FC darunaviru a při použití enfuvirtidu (ENF): dle analýzy studií *POWER* a *DUET*.*

Odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml v týdnu 24) %, n/N	Počet výchozích mutací ^a				Výchozí DRV FC ^b			
	Všechna rozmezí	0-2	3	≥ 4	Všechna rozmezí	≤ 10	10-40	> 40
Všichni pacienti	45 % 455/1,014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1,014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pacienti dosud neléčení/léčení ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacienti dosud neléčení ENF ^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 počet mutací ze seznamu mutací spojených se sníženou odpovědí na kombinaci darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V nebo L89V)

^b násobek změny v EC₅₀

^c „Pacienti dosud neléčení/léčení ENF“ jsou pacienti, kteří neužívali ENF nebo užívali ENF, ale nikoli poprvé

^d „Pacienti dosud neléčení ENF“ jsou pacienti, kteří užívali ENF poprvé

Pediatričtí pacienti

Výsledky klinických studií u pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovými léky ve věku od 12 do 17 let viz Souhrn údajů o přípravku Darunavir Krka d.d. 400 a 800 mg tablety.

Pediatričtí pacienti již dříve léčení antiretrovirovými léky ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

DELPHI je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými léky.

Tito pacienti dostávali darunavir/ritonavir dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky (viz bod 4.2 – doporučené dávkování podle tělesné hmotnosti). Virologická odpověď byla definována jako snížení virového zatížení HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

Pacientům, u kterých ve studii hrozilo riziko ukončení léčby kvůli nesnášenlivosti perorálního roztoku ritonaviru (např. averze k chuti), bylo povoleno přejít na lékovou formu tobolek. Ze 44 pacientů užívajících perorální roztok ritonaviru přešlo 27 pacientů na 100 mg tobolek a překročilo dávku ritonaviru založenou na tělesné hmotnosti bez pozorované změny v bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky v týdnu 48	darunavir/ritonavir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	47,5 % (38)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozí hodnoty ^b	147

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

Podle algoritmu TLOVR, do něhož nebyly zahrnuty případy nevírologického selhání, se virologické selhání vyskytlo u 24 (30,0 %) pacientů; u 17 (21,3 %) došlo k reboundu a 7 (8,8 %) neodpovídalo na léčbu.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku 3 až < 6 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru/ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky u 21 již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 10 kg až < 20 kg byly hodnoceny v otevřené studii fáze II **ARIEL**. Pacientům podávaný dávkovací režim dvakrát denně se odvíjel od tělesné hmotnosti; pacienti s tělesnou hmotností 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denně a pacienti s tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denně. V týdnu 48 byla u 16 pediatrických pacientů 15 kg až < 20 kg a 5 pediatrických pacientů 10 kg až < 15 kg dostávajících darunavir/ritonavir v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky vyhodnocena virologická odpověď definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou virovou náloží < 50 HIV-1 RNA kopií/ml (dávkování podle tělesné hmotnosti viz bod 4.2).

ARIEL		
Výstupy v týdnu 48	darunavir/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg n=5	15 kg až < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	4	4
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	16	241

^a Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b NC = F

Pro pediatrické pacienty pod 15 kg jsou dostupné pouze omezené údaje o účinnosti, pro dávkování tedy nelze dát žádná doporučení.

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretrovirotiky, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly

pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Ritonavir inhibuje CYP3A, a tím značně zvyšuje plazmatické koncentrace darunaviru.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %. Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti nízké dávky ritonaviru nižší než při užívání s jídlem. Tablety darunaviru proto mají být užívány spolu s ritonavirem a s jídlem. Druh jídla expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr \pm SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr \pm SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace

Po dávce 400/100 mg kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek darunaviru/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz

bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným dvakrát denně u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace darunavir/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů (n = 12, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Porucha funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů s poruchou funkce ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV s poruchou funkcí ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 – 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním darunaviru s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být darunavir užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a

darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12)^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 – 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se darunavir s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myší a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myší ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmů. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplasmů štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myší (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleárního testu *in vivo* u myší, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Hyprolosa

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (mikrokrystalická celulóza; koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol

Makrogol

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 553b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PP uzávěrem a vysoušedlem:

- 30 tablet: 1 lahvička s 30 potahovanými tabletami
- 60 tablet: 2 lahvičky po 30 potahovaných tabletách
- 90 tablet: 3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách
- 180 tablet: 6 lahviček po 30 potahovaných tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/005

60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/006

90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/007

180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/001

60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/002

90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/003

180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir krka d.d. 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA na lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/001
60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/002
90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/003
180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/005
60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/006
90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/007
180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir krka d.d. 600 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA na lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/005

60 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/006

90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/007

180 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/009

90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

darunavir krka d.d. 800 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA na lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety

darunavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/009

90 potahovaných tablet: EU/1/17/1248/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Darunavir Krka d.d. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat
3. Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Darunavir Krka d.d. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Darunavir Krka d.d. a k čemu se používá

Co je přípravek Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. obsahuje léčivou látku darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. Darunavir Krka d.d. působí snížení množství viru HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Přípravek Darunavir Krka d.d. ve formě tablet o síle 400 mg a 800 mg se používá k léčbě dospělých a dětí (od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů) infikovaných HIV a

- kteří dosud neužívali žádné antiretrovirové léky.
- u některých pacientů, kteří již antiretrovirové léky dříve užívali (rozhodne o tom lékař).

Přípravek Darunavir Krka d.d. se musí užívat v kombinaci s nízkými dávkami kobicistatu nebo ritonaviru a s dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat

Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d.

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d. společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
--------	----------------------

<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce (poruchy erekce)
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (ústí podaný) <i>midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (<i>jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry</i>)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
<i>Kombinovaný přípravek lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C (zánětu jater)
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Dabigatran</i> , <i>tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetin</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Darunavir Krka d.d. s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Darunavir Krka d.d. se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Darunavir Krka d.d. nevyлéčí infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

U lidí užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející infekci HIV. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U pacientů užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek Darunavir Krka d.d..
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek Darunavir Krka d.d. může zvýšit

- hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.
 - Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
 - Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilii**. Přípravek Darunavir Krka d.d. může zvýšit riziko krvácení.
 - Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
 - Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek Darunavir Krka d.d. byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poradte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat.

Děti a dospívající

Tableta Darunavir Krka d.d. 400 nebo 800 miligramů není určena k užívání dětmi mladšími 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů.

Další léčivé přípravky a přípravek Darunavir Krka d.d.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem Darunavir Krka d.d.. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d. společně s žádným z těchto léčiv“.

Darunavir Krka d.d. se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fuze)]. Přípravek Darunavir Krka d.d. s kobicistatem nebo ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku Darunavir Krka d.d. mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti infekci HIV)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)

- *Sachinavir* (proti infekci HIV).

Darunavir Krka d.d. může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny; je možné, že lékař bude muset zkontrolovat Vaši krev.
- Hormonální antikoncepci a náhradní hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek Darunavir Krka d.d. může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek Darunavir Krka d.d. by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum).
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny. Lékař může požadovat některá další vyšetření.
- *Kortikosteroidy včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech).
- *Salmeterol* (přípravek k léčbě astmatu).
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie).
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané plicní arteriální hypertenze).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C).
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti).
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku Darunavir Krka d.d.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). *Vorikonazol* je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu infekce HIV)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* (určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti)
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)

- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)
- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Informujte svého lékaře **o všech** léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek Darunavir Krka d.d. s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nebo kojící matky nemají užívat přípravek Darunavir Krka d.d. s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat darunavir s kobicistatem.

Ženy s infekcí HIV nesmějí kojit, protože jednak se kojeneček může nakazit HIV prostřednictvím mateřského mléka a mléko může u Vašeho dítěte vyvolat neznámé účinky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku Darunavir Krka d.d. závratě.

3. Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez porady s lékařem.

Tablety přípravku Darunavir Krka d.d. o síle 400 mg a 800 mg se používají pouze pro dosažení dávkování 800 mg denně.

Tento přípravek je dostupný ve formě potahovaných tablet a není proto vhodný pro pacienty, kteří nejsou schopni spolknout celou tabletu, např. malé děti. Těmto pacientům se má najít vhodnější léková forma s obsahem darunaviru.

Dávka pro dospělé, kteří dosud neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Obvyklá dávka přípravku Darunavir Krka d.d. je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 miligramů léčivé látky přípravku Darunavir Krka d.d. nebo 1 tableta obsahující 800 mg přípravku Darunavir Krka d.d.) jednou denně.

Přípravek Darunavir Krka d.d. musíte užívat každý den a vždy v kombinaci se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru a s jídlem. Bez kobicistatu nebo ritonaviru a jídla nemůže Darunavir Krka d.d. správně účinkovat. Jídlo nebo malou svačinu musíte sníst nejdéle 30 minut před užitím přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru. Druh jídla není rozhodující. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek Darunavir Krka d.d. a kobicistat nebo ritonavir užívat bez porady s lékařem.

Pokyny pro dospělé

- Užíjte dvě 400miligramové tablety nebo jednu 800miligramovou tabletu jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte vždy se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru.

- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem Darunavir Krka d.d. a kobicistatem nebo ritonavirem tak, jak Vám je lékař předepsal.

Dávka pro dospělé, kteří již užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Je možné, že budete potřebovat jinou dávku přípravku Darunavir Krka d.d., kterou nelze dosáhnout podáním tablet s obsahem 400 miligramů nebo 800 miligramů. Jsou dostupné i jiné síly přípravku Darunavir Krka d.d.:

Dávka je buď:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo 1 tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 800 mg.) společně se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

NEBO

- 600 miligramů darunaviru (1 tableta přípravku Darunavir Krka 600 mg) společně se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Dávka pro děti od 3 let s podávaná s ritonavirem a pro děti od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretrovirotiky (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

- Obvyklá dávka je 800 miligramů darunaviru (2 tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo jedna tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 800 mg) společně se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 mg kobicistatu jednou denně.

Dávka pro děti od 3 let podávaná s ritonavirem a pro děti od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Dávka je následující:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo 1 tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 800mg) společně se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 mg kobicistatu jednou denně.

NEBO

- 600 miligramů darunaviru (1 tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 600 mg) společně se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

Poradte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro děti od 3 let s ritonavirem a pro děti od 12 let podávaná s kobicistatem s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů

- Užíjte 800 miligramů darunaviru (2 tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo 1 tabletu přípravku Darunavir Krka d.d. 800 mg) jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte vždy se 100 miligramy ritonaviru nebo 150 mg kobicistatu.
- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s přípravkem Darunavir Krka d.d. a ritonavirem nebo kobicistatem tak, jak Vám je lékař předepsal.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Krka d.d., než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Krka d.d.

Pokud to zjistíte v průběhu 12 hodin, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete až po 12 hodinách, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užíjte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvracíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Darunavir Krka d.d. nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek Darunavir Krka d.d. užívat. Nejdříve se poradte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě hladin lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem Darunavir Krka d.d.. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože je u Vás zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o známkách a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo očního bělma, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, pocit na zvracení, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírná nebo středně závažná. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem Darunavir Krka d.d. ukončena.

Ostatními závažnými nežádoucími účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, nadýmání
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nespavost.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta

- paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, návrat kyselého obsahu žaludku do jícnu, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivkázávačný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsů
- problémy se spánkem, spavost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS [závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce]
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřidky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je Darunavir Krka d.d.. Jsou to:

- svalové bolesti, citlivost nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Darunavir Krka d.d. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Darunavir Krka d.d. obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 400 mg nebo 800 mg.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, krosповidon, hyprolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (mikrokrytalická celulóza; koloidní bezvodý oxid křemičitý) a magnesium-stearát (E 470b) v jádru v jádru tablety a polyvinylalkohol, makrogol, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172) - pouze pro 400 mg potahované tablety a červený oxid železitý (E 172) v potahové vrstvě.

Jak přípravek Darunavir Krka d.d. vypadá a co obsahuje toto balení

Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety (tablety):

Žlutohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety (tablety) o velikosti 17 mm x 8,5 mm, s vyraženým „S1“

na jedné straně.

Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety(tablety):

Hnědočervené, oválné, bikonvexní potahované tablety (tablety) o velikosti 20 mm x 10 mm, s vyraženým „S3“ na jedné straně.

Přípravek Darunavir Krka d.d. 400 mg potahované tablety je dostupný v lahvičkách obsahujících 30 potahovaných tablet (1 lahvička s 30 potahovanými tabletami), 60 potahovaných tablet (2 lahvičky po 30 potahovaných tabletách), 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách), 180 potahovaných tablet (6 lahviček po 30 potahovaných tabletách) v krabičce.

Přípravek Darunavir Krka d.d. 800 mg potahované tablety je dostupný v lahvičkách obsahujících 30 potahovaných tablet (1 lahvička s 30 potahovanými tabletami), 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България EOOD
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Darunavir Krka d.d. 600 mg potahované tablety darunavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Darunavir Krka d.d. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat
3. Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Darunavir Krka d.d. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Darunavir Krka d.d. a k čemu se používá

Co je přípravek Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. obsahuje léčivou látku darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovirový lék užívaný k léčbě infekce způsobené virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). Patří do skupiny léků zvaných proteázové inhibitory. Darunavir Krka d.d. působí snížení množství viru HIV ve Vašem těle. Zlepší se tak Váš imunitní systém a sníží se riziko rozvoje onemocnění provázejících infekci HIV.

K čemu se přípravek používá?

Přípravek Darunavir Krka d.d. se používá k léčbě dospělých a dětí od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů infikovaných HIV, kteří již dříve užívali jiné antiretrovirové léky.

Přípravek Darunavir Krka d.d. se musí užívat v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru a s dalšími léky proti HIV. Váš lékař Vám vysvětlí, která kombinace léků je pro Vás nejvhodnější.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat

Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d.

- jestliže jste **alergický(á)** na darunavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte **závažnými jaterními problémy**. Poradte se s lékařem, pokud si nejste jistý(á) mírou závažnosti Vašeho jaterního onemocnění. Mohou být zapotřebí další vyšetření.

Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d. společně s žádným z těchto léčiv

Jestliže užíváte některé z dále uvedených léčiv, poradte se s lékařem, aby Vás převedl na jiný léčivý přípravek.

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce (poruchy erekce)
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (ústy podaný) <i>midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti

<i>Cisaprid</i>	k léčbě žaludečních obtíží
<i>Kolchicin (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)</i>	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin nebo sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy jako ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin, simvastatin a lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
<i>Kombinovaný přípravek lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C (zánětu jater)
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním oběhu
<i>Dabigatran, tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů po srdečním infarktu
<i>Naloxegol</i>	k léčbě zácpy vyvolané opioidy
<i>Dapoxetin</i>	k léčbě předčasné ejakulace
<i>Domperidon</i>	k léčbě pocitu na zvracení a zvracení

Nekombinujte přípravek Darunavir Krka d.d. s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Darunavir Krka d.d. se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Darunavir Krka d.d. nevyлéčí infekci HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

U lidí užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející infekci HIV. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U pacientů užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících přípravek Darunavir Krka d.d. a raltegravir (kvůli HIV infekci) se vyrážky (většinou mírného nebo středního charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

Informujte svého lékaře o Vašem zdravotním stavu PŘED léčbou a BĚHEM léčby

Ujistěte se, že jste zkontroloval(a) následující body a sdělil(a) svému lékaři, zda se Vás některý z těchto bodů týká.

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete užívat přípravek Darunavir Krka d.d..
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Přípravek Darunavir Krka d.d. může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí

HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě infekce HIV, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilii**. Přípravek Darunavir Krka d.d. může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, že jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové obtíže nebo bolesti kostí**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, trvalou bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Starší osoby

Přípravek Darunavir Krka d.d. byl užíván pouze omezeným počtem nemocných ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poradte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek Darunavir Krka d.d. užívat.

Děti

Darunavir Krka d.d. není určen pro děti mladší 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

Další léčivé přípravky a Darunavir Krka d.d.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Některé léky **nesmíte kombinovat** s přípravkem Darunavir Krka d.d.. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem: „Neužívejte přípravek Darunavir Krka d.d. společně s žádným z těchto léciv“.

Darunavir Krka d.d. se může ve většině případů kombinovat s léky proti HIV, které patří do jiné skupiny [např. NRTIs (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), NNRTIs (ne-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), antagonisté CCR5 a FI (inhibitory fuze)]. Přípravek Darunavir Krka d.d. s ritonavirem nebyl testován se všemi PI (proteázovými inhibitory) a s jinými HIV PI se nesmí užívat. V některých případech je nutné změnit dávkování jiných léků. Sdělte proto vždy svému lékaři, zda užíváte jiné léky proti HIV a dodržujte pečlivě lékařova doporučení, které léky se mohou kombinovat.

Účinky přípravku Darunavir Krka d.d. mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *Fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *Dexamethason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (proti infekci HIV)
- *Rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *Sachinavir* (proti infekci HIV).

Darunavir Krka d.d. může ovlivnit účinky jiných léků. Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol,*

mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.

- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel* (na snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny; je možné, že lékař bude muset zkontrolovat Vaši krev.
- Hormonální antikoncepci a náhradní hormonální léčbu založenou na estrogenech. Přípravek Darunavir Krka d.d. může snižovat jejich účinek. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Přípravek Darunavir Krka d.d. by mohl zvyšovat riziko, tím že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (na snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum).
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny. Lékař může požadovat některá další vyšetření.
- *Kortikosteroidy včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů kůže, očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Tyto léky se obvykle podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech).
- *Salmeterol* (přípravek k léčbě astmatu).
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie).
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na erektilní dysfunkci nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané plicní arteriální hypertenze).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C).
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti).
- *Fesoterodin, solifenacin* (k léčbě urologických poruch).

Může být zapotřebí změnit dávkování některých dalších léků, protože při kombinaci může být změněn jejich léčebný účinek nebo nežádoucí účinky nebo mohou být změněny léčebné nebo nežádoucí účinky přípravku Darunavir Krka d.d..

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). *Vorikonazol* je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu infekce HIV)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* (určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti)
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Informujte svého lékaře **o všech** léčivých přípravcích, které užíváte.

Přípravek Darunavir Krka d.d. s jídlem a pitím

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte, informujte neprodleně svého lékaře. Těhotné ženy nebo kojící matky nemají užívat přípravek Darunavir Krka d.d. s ritonavirem, pokud jim to lékař výhradně nedoporučil. Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat darunavir s kobicistatem.

Ženy s infekcí HIV nesmějí kojit, protože jednak se kojeneček může nakazit HIV prostřednictvím mateřského mléka a mléko může u Vašeho dítěte vyvolat neznámé účinky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku Darunavir Krka d.d. závratě.

3. Jak se přípravek Darunavir Krka d.d. užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů uvedených v této příbalové informaci nebo podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání přípravku Darunavir Krka d.d. a ritonaviru bez porady s lékařem.

Po zahájení léčby nesmí být dávka nebo léková forma měněna a léčba nesmí být ukončena bez porady s lékařem.

Darunavir Krka 600 mg potahované tablety se nesmí žvýkat ani kousat. Tato síla není vhodná pro dávky nižší než 600 mg. Tímto přípravkem nelze podávat všechny pediatrické dávky. Jsou dostupné tablety v jiných silách a jiné lékové formy obsahující darunavir.

Dávka pro dospělé, kteří dosud neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Budete potřebovat odlišnou dávku přípravku Darunavir Krka d.d., které nelze docílit pomocí těchto 600 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Krka d.d..

Dávka pro dospělé, kteří již užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)

Dávka je buď:

- 600 miligramů darunaviru (1 tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 600 mg) společně se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

NEBO

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety přípravku Darunavir Krka d.d. 400 mg nebo 1 tableta přípravku Darunavir Krka d.d. 800 mg) společně se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety Darunavir Krka d.d. 400 miligramů a 800 miligramů se užívají pouze pro zajištění 800 miligramového dávkování.

Poraďte se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

Pokyny pro dospělé

- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte vždy společně s ritonavirem. Přípravek Darunavir Krka d.d. nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte jednu 600miligramovou tabletu přípravku Darunavir Krka d.d. společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte jednu 600miligramovou tabletu přípravku Darunavir Krka d.d. společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Přípravek Darunavir Krka d.d. užívejte s jídlem. Přípravek Darunavir Krka d.d. nemůže bez jídla

- správně účinkovat. Druh jídla není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.

Dávka pro děti od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které nebyly dosud léčeny antiretrovirotiky (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 miligramů přípravku Darunavir Krka d.d. společně se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Darunavir Krka d.d. v tabletách musí Vaše dítě užívat.

Tělesná hmotnost	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již dříve byly léčeny antiretrovirotiky (rozhodne o tom Váš dětský lékař)

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů přípravku Darunavir Krka d.d. společně se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy přípravku Darunavir Krka d.d. společně se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Pro zajištění vhodného dávkování jsou dostupné tablety o nižší síle. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Darunavir Krka d.d. v tabletách a kolik ritonaviru (v tobolkách, tabletách nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

Váš lékař Vám sdělí, zda je přípravek Darunavir Krka d.d. vhodný pro Vaše dítě.

Dávkování dvakrát denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka je
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů darunaviru + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně
mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů darunaviru + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů*	600 miligramů darunaviru + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podáván

Darunavir Krka d.d. 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 600 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Krka d.d..

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru^a je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

^a ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

Pokyny pro děti

- Dítě musí přípravek Darunavir Krka d.d. užívat vždy společně s ritonavirem. Přípravek Darunavir Krka d.d. nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Dítě musí užívat stanovené dávky přípravku Darunavir Krka d.d. a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně. Jestliže je předepsán přípravek Darunavir Krka d.d. dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí přípravek Darunavir Krka d.d. užívat vždy s jídlem. Přípravek Darunavir Krka d.d. nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh jídla není rozhodující.
- Dítě musí tablety zapít například vodou nebo mlékem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Krka d.d., než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Krka d.d.

Pokud to zjistíte **v průběhu 6 hodin**, musíte užít tablety okamžitě. Užívejte vždy s ritonavirem a s jídlem. Pokud si vzpomenete **až po 6 hodinách**, zapomenutou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud budete po užití přípravku Darunavir Krka d.d. a kobicistatu nebo ritonaviru zvracet

Pokud budete zvracet **do 4 hodin** od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), je nutno co nejdříve s jídlem užít další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. a ritonaviru. Pokud od okamžiku, kdy jste přípravek užil(a), budete zvracet **po více než 4 hodinách**, pak do doby plánovaného užití příští dávky další dávku přípravku Darunavir Krka d.d. a ritonaviru užít nemusíte.

Pokud si nejste jistý(á) ohledně toho, co dělat pokud vynecháte dávku nebo zvracíte, obraťte se na svého lékaře.

Přípravek Darunavir Krka d.d. nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.

Přípravky k léčbě HIV infekce mohou vést k tomu, že se budete cítit lépe. I když se cítíte lépe, nepřestávejte přípravek Darunavir Krka d.d. užívat. Nejdříve se poradte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě hladin lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků

Byly hlášeny problémy s játry, které mohou být občas závažné. Váš lékař Vám udělá krevní testy před zahájením léčby přípravkem Darunavir Krka d.d.. Jestliže trpíte chronickou hepatitidou (zánětem jater) typu B nebo C, bude Vám Váš lékař kontrolovat krevní testy častěji, protože je u Vás zvýšené riziko rozvoje problémů s játry. Řekněte svému lékaři o známkách a příznacích jaterních problémů. Ty mohou zahrnovat zežloutnutí Vaší kůže, nebo očního bělma, tmavou moč (barva čaje), světle zbarvenou stolici, pocit na zvracení, zvracení, ztrátu chuti, nebo bolest, bolestivost nebo bolest a nepříjemné pocity na pravé straně pod Vašimi žebry.

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírná nebo středně závažná. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je proto důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba přípravkem Darunavir Krka d.d. ukončena.

Ostatními závažnými nežádoucími účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- průjem.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení, pocit na zvracení, bolesti nebo nadmutí břicha, trávicí obtíže, nadýmání
- bolesti hlavy, únava, závratě, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest rukou nebo nohou, ztráta síly, nespavost.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý tlukot srdce
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo sliznice dutiny ústní, pálení žáhy, návrat kyselého obsahu žaludku do jícnu, sucho v ústech, bolest břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, problémy při močení, časté močení nebo nadměrná tvorba moči, někdy v noci
- kopřivka, závažný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, opar
- porucha erekce, zvětšení prsů
- problémy se spánkem, spavost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- reakce nazývaná DRESS [závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce]
- srdeční záchvat, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- zimnice, neobvyklý pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- mdloba, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- vřidky v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- poranění kůže, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků vyšetření krve nebo moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: nízký počet některých bílých krvinek.

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je Darunavir Krka d.d.. Jsou to:

- svalové bolesti, citlivost nebo svalová slabost. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Darunavir Krka d.d. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Darunavir Krka d.d. obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 600 miligramů.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celuloza, krosповidon, hypolosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, silicifikovaná mikrokrytalická celuloza (mikrokrytalická celuloza; koloidní bezvodý oxid křemičitý) a magnesium-stearát (E 470b) v jádru v jádru tablety a polyvinylalkohol, makrogol, oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172) v potahové vrstvě.

Jak přípravek Darunavir Krka d.d. vypadá a co obsahuje toto balení

Oranžovohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety (tablety) o velikosti 19,5 mm x 10 mm, s vyraženým „S2“ na jedné straně.

Přípravek Darunavir Krka d.d. je dostupný v lahvičkách obsahujících 30 potahovaných tablet (1 lahvička s 30 potahovanými tabletami), 60 potahovaných tablet (2 lahvičky po 30 potahovaných tabletách), 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách), 180 potahovaných tablet (6 lahviček po 30 potahovaných tabletách) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>