

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης.

Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Χρώματος υποκίτρινου καστανού, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγχάρακτη την ένδειξη S1 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Χρώματος καστανέρυθρου, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγχάρακτη την ένδειξη S3 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 20 x 10 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Darunavir Krka d.d., συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Το Darunavir Krka d.d., συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg μπορεί να χρησιμοποιούνται ώστε να παρέχουν κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV-1 σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, οι οποίοι:

- λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (βλ. παράγραφο 4.2).
- έχουν προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L. Προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη σε τέτοιους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), ο γονοτυπικός έλεγχος πρέπει να

καθοδηγεί τη χρήση της δαρουναβίρης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στο χειρισμό της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιείται η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. Κατά συνέπεια, η δαρουναβίρη ενδέχεται να έχει διαφορετικές αντενδείξεις και συστάσεις σε σχέση με τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με τη ριτοναβίρη ή με την κομπισιστάτη (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

### Δοσολογία

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως εκ τούτου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης ανάλογα με την περίπτωση, πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη. Η κομπισιστάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε σχήματα δύο φορές ημερησίως ή για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 12 ετών και σωματικού βάρους κάτω των 40 kg.

Το προϊόν αυτό διατίθεται μόνο ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και επομένως δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα, για παράδειγμα μικρά παιδιά. Για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξακριβώνεται η διαθεσιμότητα περισσότερο κατάλληλων μορφών που περιέχουν δαρουναβίρη.

### *Ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά ημερησίως ή με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά ημερησίως.

### *Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία*

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα έχουν ως ακολούθως:

- Σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα  $\times$  10<sup>6</sup>/L (βλ. παράγραφο 4.1), μπορεί να χρησιμοποιηθεί δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά ημερησίως ή με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά ημερησίως.
- Σε όλους τους άλλους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ή εάν δεν είναι διαθέσιμος ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV-1, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 600 mg δύο φορές ημερησίως μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή. Βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία.

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

### *Παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή ή 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενα μαζί με τροφή (σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω). Τα

δισκία Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

*Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)*

Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα έχουν ως ακολούθως:

- Σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς DRV-RAMs\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα  $\times 10^6/L$  (βλ. παράγραφο 4.1) μπορεί να χρησιμοποιηθεί δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή ή 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή (σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω). Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιείται με τη δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Σε όλους τους άλλους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ή εάν δεν είναι διαθέσιμος ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV-1, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι αυτό που περιγράφεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία.

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, και L89V

*Συμβουλή σε περίπτωση παράλειψης δόσεων*

Σε περίπτωση που η άπαξ ημερήσια δόση της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφημένη δόση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν η παράλειψη δόσης διαπιστωθεί μετά από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Η οδηγία αυτή βασίζεται στο χρόνο ημίσειας ζωής της δαρουναβίρης παρουσία της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 24 ώρες.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για αυτό τον πληθυσμό και, ως εκ τούτου, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μετρίου βαθμού (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και σε επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας της. Συνεπώς, η δαρουναβίρη δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και, επομένως, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη χρήση των δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η κομπισιστάτη αναστέλλει τη σωληναριακή έκκριση της κρεατινίνης και ενδέχεται να προκαλέσει μετρίου βαθμού αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μετρίου βαθμού μειώσεις στην κάθαρση της κρεατινίνης. Επομένως, η χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης ως τρόπος εκτίμησης της νεφρικής ικανότητας αποβολής ενδέχεται να είναι παραπλανητική. Η χορήγηση κομπισιστάτης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής της δαρουναβίρης πρέπει, επομένως, να μην ξεκινά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min εάν οποιοσδήποτε συγχορηγούμενος παράγοντας απαιτεί ρύθμιση της δόσης με βάση την κάθαρση κρεατινίνης: π.χ. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή ηλεκτρική) ή διποβοξιλική αδεφοβίρη. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Darunavir Krka d.d. δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά

- ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3), ή,
- με σωματικό βάρος κάτω των 15 kg, καθώς η δόση για αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Darunavir Krka d.d. λαμβανόμενο με κομπισιστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 3 έως 11 ετών με σωματικό βάρος < 40 kg καθώς η δόση της κομπισιστάτης προς χρήση σε αυτά τα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Για συστάσεις δοσολογίας σε παιδιά βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία.

#### *Κύηση και μετά τον τοκετό*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και για μετά τον τοκετό. Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.

#### Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν δαρουναβίρη με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της αναμενόμενης μείωσης των συγκεντρώσεων δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα και της ενδεχόμενης απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ισχύουν για τη δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη:

- Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A ριφαμπικίνη και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*). Η συγχορήγηση αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και σε πιθανή ανάπτυξη ανοχής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ισχύουν για τη δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη, όχι όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη:

- Η δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη που ενισχύεται με ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A αντενδείκνυται, καθώς αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε κομπισιστάτη και σε δαρουναβίρη οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A περιλαμβάνουν π.χ. την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοβαρβιτάλη και τη φαινυτοΐνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη αναστέλλει την αποβολή των δραστικών ουσιών, η κάθαρση των οποίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα αντενδείκνυται (ισχύει για τη δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη). Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδΐλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδΐνη, κινιδΐνη, ρανολαζΐνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδΐνη
- κολχικΐνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5)
- παράγωγα ερυσιβάδους όλυρας (π.χ. διϋδροεργοταμΐνη, εργομετρίνη, εργοταμΐνη, μεθυλεργονοβΐνη)
- ελμπασβΐρη/γκραζοπρεβΐρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετΐνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζΐδη, κουετιαπΐνη, σερτινδόλη (βλ. παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενες από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5)
- σιλδεναφΐλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφΐλη
- σιμβαστατΐνη, λοβαστατΐνη και λομιταπΐδη (βλ. παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρότι έχει αποδειχθεί ότι η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να διενεργείται δοκιμασία αντοχής.

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης ανάλογα με την περίπτωση, πριν από την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη.

Αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται μεταβολή της δόσης της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική του κορεσμού της δέσμευσης. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως

Χρήση δαρουναβίρης σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων  $< 100$  κύτταρα  $\times 10^6/L$  (βλ. παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από  $\geq 2$  NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση δαρουναβίρης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

#### Κύηση

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Έχει δειχθεί ότι η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου 90% μείωση των επιπέδων C<sub>min</sub> (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

#### Ηλικιωμένοι

Επειδή διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της δαρουναβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς,

λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και συνοδών νοσημάτων ή τις άλλες θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (< 0,1%), και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Η δαρουναβίρη πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά, σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει μια σουλφοναμιδική ομάδα. Η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδα.

### Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα επαγόμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με δαρουναβίρη.

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα στο 0,5% των ασθενών που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας B ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών θεραπείας με δαρουναβίρη χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξετάζεται άμεσα η αναστολή ή η διακοπή της θεραπείας.

### Ασθενείς με συνυπάρχουσες καταστάσεις

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και ως εκ τούτου, η δαρουναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή ρυθμίσεις της δόσης για τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Καθώς η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο ότι θα απομακρυνθούν σε σημαντικό βαθμό μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Συνεπώς, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή ρυθμίσεις της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, επομένως, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη χρήση των δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν η δαρουναβίρη μαζί με την κομπισιστάτη χορηγείται σε ασθενείς, στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση των δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.2 και ΠΧΠ της κομπισιστάτης).

Επί του παρόντος διατίθενται μη επαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό του εάν η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και κομπισιστάτης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με σχήματα που περιλαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη χωρίς κομπισιστάτη.

#### *Αιμοφιλικόι ασθενείς*

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επανεισήχθη, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει υποδηλωθεί ότι μπορεί να υφίσταται αιτιολογική συσχέτιση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικόι ασθενείς πρέπει να καθίστανται ενήμεροι για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

#### *Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι*

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και με τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένων χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης οινοπνευματωδών, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις, ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jirovecii* (γνωστό αρχικά ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να εφαρμόζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπητα απλού και έρπητα ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορούν να εκδηλωθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί με δόσεις δαρουναβίρης χαμηλότερες από τις συνιστώμενες. Οι επιδράσεις στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί, ως εκ τούτου, να είναι υποεκτιμημένες και ενδεχομένως να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρεις πληροφορίες ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλ. παράγραφο 4.5.

#### *Φαρμακοκινητικός ενισχυτής και συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές*

Η δαρουναβίρη έχει διαφορετικό προφίλ αλληλεπιδράσεων ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη:

- Η δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A: επομένως, η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης και ισχυρών επαγωγέων του CYP3A αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), και η ταυτόχρονη χρήση με ασθενείς έως μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριφαμπικίνη και φυτικά προϊόντα που περιέχουν υπερίκο/βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).
- Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν έχει επαγωγική δράση σε ένζυμα ή πρωτεΐνες μεταφοράς (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση αλλαγής του φαρμακοενισχυτή από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, ειδικά εάν οι δόσεις των οποιωνδήποτε ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή ρυθμιστεί κατά τη διάρκεια χρήσης της ριτοναβίρης ως φαρμακοενισχυτή. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη  $C_{min}$  δαρουναβίρης. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με το εάν χρησιμοποιείται ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη ως φαρμακοενισχυτής. Οι συστάσεις που δίνονται για την

ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται, επομένως, να διαφέρουν ανάλογα με το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), και απαιτείται, επίσης, προσοχή κατά τη διάρκεια της πρώτης θεραπείας σε περίπτωση αλλαγής του φαρμακοενισχυτή από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (ριτοναβίρη ως φαρμακοενισχυτής)**

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A αναμένεται ότι θα αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα και, κατά συνέπεια, της δαρουναβίρης, με αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και της πιθανής ανάπτυξης αντοχής (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επαγωγείς του CYP3A που αντενδείκνυται περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη, το υπερικό/βαλσαμόχορτο και τη λοπιναβίρη.

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν συνιστάται και απαιτείται προσοχή. Οι εν λόγω αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων που ακολουθεί (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη).

#### **Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (κομπισιστάτη ως φαρμακοενισχυτής)**

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A, και η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται, επομένως, να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη δαρουναβίρη στο πλάσμα. Η δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A από ότι η δαρουναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη: η συγχορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. υπερικό/βαλσαμόχορτο, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης μαζί με ασθενείς έως μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφραβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, φλουτικαζόνη και μπουσεντάνη) δεν συνιστάται (βλ. πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Για τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ισχύουν οι ίδιες συστάσεις ανεξάρτητα από το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη (βλ. την παραπάνω παράγραφο).

#### **Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη**

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gp. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gp μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση ή παράταση της θεραπευτικής δράσης τους και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με φάρμακα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης (βλ. τον Πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν περίπου 14 φορές αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από στόματος μία εφάπαξ δόση δαρουναβίρης 600 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως. Συνεπώς, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με φαρμακοκινητικό ενισχυτή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 κατέδειξε αύξηση στη δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να αποδοθούν στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, γεγονός το οποίο μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική δράση τους.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγλιταζόνη, η ρεπαγλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική δράση τους.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και μοπεντάνη, βλ. Πίνακα αλληλεπιδράσεων ακολούθως).

### **Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη**

Οι συστάσεις για τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη είναι επίσης επαρκείς και για τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη όσον αφορά τα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2D6, P-γλυκοπρωτεΐνης, OATP1B1 και OATP1B3 (βλ. αντενδείξεις και συστάσεις που παρουσιάζονται στην παραπάνω παράγραφο). Χορήγηση 150 mg κομπισιστάτης με 800 mg δαρουναβίρης μία φορά ημερησίως ενισχύει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δαρουναβίρης με τρόπο ανάλογο της ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, όπως λάβετε υπόψη την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

### **Πίνακας αλληλεπιδράσεων**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (δεικνύονται με # στον παρακάτω πίνακα) έχουν πραγματοποιηθεί σε χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Οι επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται επομένως να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιείται ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής. Η δαρουναβίρη μπορεί επομένως να έχει διαφορετικές

συστάσεις για ταυτόχρονη χρήση με άλλη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη, οι οποίες να παρουσιάζονται στον πίνακα. Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, εκτός και εάν αναφέρεται διαφορετικά. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, όπως λάβετε υπόψη την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% διάστημα εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου λόγου που βρίσκεται εντός ( $\leftrightarrow$ ), κάτω ( $\downarrow$ ) ή άνω ( $\uparrow$ ) του εύρους 80-125% (οι μη προσδιοριζόμενες αναγράφονται ως «ΜΠ»).

Στον παρακάτω πίνακα, συγκεκριμενοποιείται ο ειδικός φαρμακοκινητικός ενισχυτής όταν οι συστάσεις διαφέρουν.

Όταν η σύσταση είναι ίδια για τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ή κομπισιστάτη, χρησιμοποιείται ο όρος «ενισχυμένη δαρουναβίρη».

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχωρηγείται με τη δαρουναβίρη για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και τα συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται όσον αφορά στη συγχωρήγηση.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου (%)</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV</b>		
<b>Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ντεγκράσης</b>		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC $\downarrow$ 22% ντολουτεγκραβίρη C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% ντολουτεγκραβίρη C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% δαρουναβίρη $\leftrightarrow$ *  *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ντολουτεγκραβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μετρίου βαθμού μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>Νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά ημερησίως	διδανοσίνη AUC $\downarrow$ 9% διδανοσίνη C <sub>min</sub> ΜΠ διδανοσίνη C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16% δαρουναβίρη AUC $\leftrightarrow$ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η διδανοσίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς ρυθμίσεις της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη ενισχυμένης δαρουναβίρης μαζί με τροφή.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά ημερησίως	τενοφοβίρη AUC $\uparrow$ 22% τενοφοβίρη C <sub>min</sub> $\uparrow$ 37% τενοφοβίρη C <sub>max</sub> $\uparrow$ 24% #δαρουναβίρη AUC $\uparrow$ 21%	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν η ενισχυμένη δαρουναβίρη χορηγείται σε

	#δαρουναβίρη $C_{min}$ ↑ 24% #δαρουναβίρη $C_{max}$ ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης λόγω επίδρασης στον μεταφορέα MDR-1 των νεφρικών σωληναρίων)	συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της δόσης της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.
Εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά ημερησίως όταν χρησιμοποιείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
Αβακαβίρη Εμτρισιταμπίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς αποβολής των άλλων NRTIs, ζιδοβουδίνη, εμτρισιταμπίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν διαμεσολαβείται από το CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και την ενισχυμένη δαρουναβίρη.	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς ρύθμιση της δόσης. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της δόσης της εμτρισιταμπίνης ή της λαμβουδίνης.
<b>Μη νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη $C_{min}$ ↑ 17% εφαβιρένζη $C_{max}$ ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη $C_{min}$ ↓ 31% #δαρουναβίρη $C_{max}$ ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης λόγω αναστολής του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης λόγω επαγωγής του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη $C_{min}$ δαρουναβίρης. Εάν η εφαβιρένζη πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη	ετραβιρίνη AUC ↓ 37%	Η δαρουναβίρη

100 mg δύο φορές ημερησίως	ετραβιρίνη $C_{\min}$ ↓ 49% ετραβιρίνη $C_{\max}$ ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη $C_{\min}$ ↔ δαρουναβίρη $C_{\max}$ ↔	συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη <b>200 mg δύο φορές ημερησίως</b> μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης. Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4)
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως	νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη $C_{\min}$ ↑ 47% νεβιραπίνη $C_{\max}$ ↑ 18% #δαρουναβίρη: οι συγκεντρώσεις ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης λόγω αναστολής του CYP3A)	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης. Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά ημερησίως	ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη $C_{\min}$ ↑ 178% ριλπιβιρίνη $C_{\max}$ ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη $C_{\min}$ ↓ 11% δαρουναβίρη $C_{\max}$ ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ριλπιβιρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης†</b>		
Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως	αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη $C_{\min}$ ↑ 52% αταζαναβίρη $C_{\max}$ ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη $C_{\min}$ ↔ #δαρουναβίρη $C_{\max}$ ↔ Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά ημερησίως έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως.	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποιον άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί φαρμακοενίσχυση δια της συγχορήγησης με αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).
Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές ημερησίως	ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη $C_{\min}$ ↑ 125% ινδιναβίρη $C_{\max}$ ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη $C_{\min}$ ↑ 44% #δαρουναβίρη $C_{\max}$ ↑ 11% Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές ημερησίως.	Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές ημερησίως στα 600 mg δύο φορές ημερησίως, σε περίπτωση δυσανεξίας. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποιον άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί φαρμακοενίσχυση δια της συγχορήγησης με αναστολέα

		του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).
Σακουναβίρη 1.000 mg δύο φορές ημερησίως	#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 42% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 17% σακουναβίρη AUC ↓ 6% σακουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 18% σακουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 6% Σακουναβίρη: σύγκριση σακουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι σακουναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουναβίρη 1.000 mg δύο φορές ημερησίως.	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με σακουναβίρη. Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποιον άλλο αντρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί φαρμακοενίσχυση δια της συγχωρήγησης με αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).
<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – με συγχωρήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης<sup>‡</sup></b>		
Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως  Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές ημερησίως	λοπιναβίρη AUC ↑ 9% λοπιναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 23% λοπιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 13% λοπιναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 55% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης	Λόγω μείωσης της έκθεσης (AUC) σε δαρουναβίρη κατά 40%, δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</b>		
Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές ημερησίως	μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C <sub>min</sub> ΜΠ μαραβιρόκη C <sub>max</sub> ↑ 129% οι συγκεντρώσεις δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα.	Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Αλφουζοσίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ</b>		
Αλφαιτανύλη	Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιτανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να ανασταλεί από την ενισχυμένη δαρουναβίρη.	Η ταυτόχρονη χρήση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Δισοπραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν διατίθενται, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη



Αμιοδαρόνη Βεπριδίλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδίνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη	CYP2D6)	συγχορήγησή τους με ενισχυμένη δαρουναβίρη.  Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αμιοδαρόνης, βεπριδίλης, δρονεδαρόνης, ιβαμπραδίνης, κινιδίνης ή ρανολαζίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση	διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C <sub>min</sub> ΜΠ διγοξίνη C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ διγοξίνης λόγω πιθανής αναστολής της P-gp)	Δεδομένου ότι η διγοξίνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η χαμηλότερη δυνατή δόση της διγοξίνης σε περίπτωση που η διγοξίνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση ενόσω αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ANTIBIOTIKO</b>		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C <sub>min</sub> ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C <sub>max</sub> ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 1% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες κατά το συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. (↑ κλαριθρομυκίνης λόγω αναστολής του CYP3A και πιθανής αναστολής της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κλαριθρομυκίνη όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ</b>		
Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp).	Η χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Κλοπιδογρέλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.  Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή

		ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.	Συνιστάται παρακολούθηση της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του φαρμακοενισχυτή της στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα. Η χρήση αυτών των φαρμάκων με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C <sub>min</sub> ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C <sub>max</sub> ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 15% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Εάν χρειαστεί να συνδυαστούν οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Η χρήση καρβαμαζεπίνης με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Παροξετίνη 20 mg μία φορά ημερησίως  Σερτραλίνη 50 mg μία φορά ημερησίως	παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C <sub>min</sub> ↓ 37% παροξετίνη C <sub>max</sub> ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C <sub>min</sub> ↓ 49% σερτραλίνη C <sub>max</sub> ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 6% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔  Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα με	Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη,

Αμιτριπτιλίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτιλίνη Τραζοδόνη	δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, οι δαρουναβίρη/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A).  Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.  Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται ενισχυμένη δαρουναβίρη με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του αντικαταθλιπτικού.
<b>ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>		
Μετφορμίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα. (αναστολή του MATE1)	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή και ρύθμιση της δόσης της μετφορμίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη. (δεν ισχύει για δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη).
<b>ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ</b>		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένη δαρουναβίρη αντενδείκνυται.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450) Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη. (αναστολή των ενζύμων CYP450)	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.
Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα και η ποσακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
Κλοτριμαζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (βάσει φαρμακοκινητικού μοντέλου πληθυσμού)	
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ</b>		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (αναστολή του CYP3A και/ή της	Εάν απαιτείται θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία, συνιστάται μείωση της

	P-gp)	δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη με ενισχυμένη δαρουναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΙΟΝΟΣΙΑ</b>		
Αρτεμεθέρη/Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60	αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C <sub>min</sub> ↔ αρτεμεθέρη C <sub>max</sub> ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C <sub>min</sub> ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C <sub>max</sub> ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C <sub>min</sub> ↑ 126% λουμεφαντρίνη C <sub>max</sub> ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 13% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Ο συνδυασμός ενισχυμένης δαρουναβίρης και αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις στη δόση, ωστόσο, λόγω αύξησης της έκθεσης σε λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει δείχθει ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να αντιμετωπιστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.	Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα	ριφαμπουτίνη AUC** ↑ 55% ριφαμπουτίνη C <sub>min</sub> ** ↑ ΜΠ ριφαμπουτίνη C <sub>max</sub> ** ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 68% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 39% ** σύνολο ενεργών τμημάτων ριφαμπουτίνης (μητρικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακέτυλο μεταβολίτης)  Η δοκιμή αλληλεπίδρασης έδειξε συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μια φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία και με 150 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-Ο-δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του συνόλου των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (μητρικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακέτυλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C <sub>max</sub> παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη	Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη. Σε περίπτωση ζητημάτων ασφάλειας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αύξησης των διαστημάτων δοσολογίας της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθησης των επιπέδων ριφαμπουτίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού

	<p>δόση αναφοράς των 150 mg μια φορά ημερησίως.</p> <p>(Η ριφαμπουτίνη είναι επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγόμνη με 100 mg ριτοναβίρης συγχωρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, η αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν απαιτεί ρύθμιση της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Με βάση τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση, αυτή η μείωση της δοσολογίας κατά 75% ισχύει επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p> <p>Η συγχωρήγηση δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη και ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται.</p>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη έχοντας ως αποτέλεσμα το ενδεχόμενο αυξημένων ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία συσχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνης με ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.</p>
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Κουετιαπίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p>Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη</p> <p>Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή των CYP3A, CYP2D6 και/ή της P-gp)</p>	<p>Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης αυτών των φαρμάκων όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		

Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΔΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβανομένων βηταμεθαζόνης, βουδεσονίδης, φλουτικαζόνης, μομεταζόνης, πρεδνιζόνης, τριαμσινολόνης)	Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη όπου καπνάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως, συγχορηγήθηκαν με 50 μg ενδορρινικής προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% CI 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινικά χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα δεν είναι γνωστές.  Άλλα κορτικοστεροειδή: η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, έχοντας ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κορτικοστεροειδών (όλες οι οδοί χορήγησης) που μεταβολίζονται από το CYP3A ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.  Η συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δεν συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου, και στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών.  Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από το CYP3A μεταβολισμό π.χ. βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Μποσεντάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση μοζετανής και ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποσεντάνης στο πλάσμα. Η μποσεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενή στη μποσεντάνη. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης

	του φαρμακοενισχυτή της στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη και μοπρεντάνης δεν συνιστάται.
<b>ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>Αναστολείς προτεάσης NS3-4A</b>		
Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή του OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Υπερικό/Βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> ) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ή του φαρμακοενισχυτή της στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα υικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας με υπερικό/βαλσαμόχορτο.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένεται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά ημερησίως	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη  ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά ημερησίως. Σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να διαμορφωθεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% <sup>†</sup>	Όταν απαιτείται χορήγηση

40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη C <sub>min</sub> ΜΠ πραβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 63% *παρτηρήθηκε έως και 5 φορές αύξηση σε μια περιορισμένη υποομάδα ατόμων	πραβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά ημερησίως	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% <sup>  </sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη  ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% <sup>§</sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> ροσουβαστατίνη C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
<b>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη κατά τη συγχορήγησή τους. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η<sub>2</sub>-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να συγχορηγηθεί με ανταγωνιστές των Η <sub>2</sub> -υποδοχέων χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους  Εβερόλιμους	Δεν έχουν μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχορήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση εβερόλιμους και ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται.
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση κυμαίνεται από 55 mg έως 150 mg μία φορά ημερησίως	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↓ 24% Αντιθέτως, οι δαρουναβίρη/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα (βλ. ΠΧΠ της κομπισιστάτης).	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Ωστόσο, μπορεί να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της μεθαδόνης όταν συγχορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς



		η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά ημερησίως	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↔ βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C <sub>min</sub> ΜΠ ναλοξόνη C <sub>max</sub> ↔	Η κλινική σημασία της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορβουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Ενδεχομένως να μην απαιτείται ρύθμιση της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξικωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αναλγητικά
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά ημερησίως)	δροσπιρενόνη AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> δροσπιρενόνη C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> δροσπιρενόνη C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη	Όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγείται με προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλαιμίας.
Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά ημερησίως	αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44% <sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη AUC ↓ 14% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Συνιστώνται εναλλακτικά ή πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ</b>		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
<b>ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Αβαναφίλη Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη	Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων <sup>#</sup> , παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλденаφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης 100 mg ως μονοθεραπεία και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλденаφίλης σε συγχωρήγηση με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.	Ο συνδυασμός αβαναφίλης και ενισχυμένης δαρουναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων PDE-5 για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ενισχυμένη δαρουναβίρη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης με σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της

		σιλденаφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της ταδαλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.
Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση σιλденаφίλης ή ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης ή της ταδαλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σιλденаφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και σιλденаφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά ημερησίως	# δαρουναβίρη AUC ↔ # δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ # δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη	Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.  Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδηλώνουν πιθανή αύξηση κατά 3-4 φορές των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα.	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.  Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν

Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη		χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.  Ενισχυμένη δαρουναβίρη με τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ</b>		
Δαποξετίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαποξετίνη αντενδείκνυται.
<b>ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>		
Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη	Δεν έχουν μελετηθεί.	Χρήση με προσοχή. Παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, ενδεχομένως να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.

# Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης χαμηλότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

† Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης της δαρουναβίρης με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. (φως)αμπρεναβίρη και τυπραναβίρη) δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικός δεν συνιστάται διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.

\* Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισοπροξυλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για την αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο παιδί. Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν ότι η δαρουναβίρη απεκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας τόσο της ενδεχόμενης μετάδοσης του HIV όσο και της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να γίνεται σύσταση στις μητέρες να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση, εάν λαμβάνουν Darunavir Krka d.d..

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα αρουραίων με θεραπεία δαρουναβίρης (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιέχουν δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενή για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως), το 51,3% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας των ατόμων ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές αλλά και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που παρατηρήθηκε με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτή ήταν κυρίως ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 162,5 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής GS-US-216-130 Φάσης III με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (N=313 άτομα που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία και άτομα με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία), το 66,5% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν οι 58,4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν διάρροια (28%), ναυτία (23%) και εξάνθημα (16%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σακχαρώδης διαβήτης, υπερευαισθησία (σε φάρμακο), φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, εξάνθημα και έμετος.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία*

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κατηγορία συχνότητας	
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	συρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία
όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγχυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμιλάση αίματος, δυσπενία, διάταση της κοιλιάς, μετεωρισμός
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγί, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχριστη γλώσσα

<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανανίνης
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπεριδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σημματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία, αυξημένη ποσότητα ούρων
σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξήρωση
σπάνιες	

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικες ασθενείς*

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κατηγορία συχνότητας	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	ανορεξία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία, υπερλιπιδαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
συχνές	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα

<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		
συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα	
όχι συχνές	ηπατίτιδα*, κυτταρολυτική ηπατίτιδα*	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
πολύ συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνησμώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)	
συχνές		
σπάνιες		αγγειοοίδημα, κνησμός, κνίδωση
μη γνωστές		αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, σύνδρομο Stevens-Johnson* τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		
συχνές	μυαλγία	
όχι συχνές	οστεονέκρωση*	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>		
όχι συχνές	γυναικομαστία*	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
συχνές	κόπωση	
όχι συχνές	εξασθένιση	
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		
συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος	

\* αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου δεν έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αλλά έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και ενδέχεται να αναμένονται επίσης με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές δοκιμές, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μετρίου βαθμού, συνήθως εμφανίζονταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και απέδραμε με τη συνέχιση της χορήγησης. Για περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλ. την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4. Σε μία δοκιμή μονήρους σκέλους που ερεύνησε τη χορήγηση δαρουναβίρης 800 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά ημερησίως και άλλα αντιρετροϊκά, το 2,2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα σταθμισμένα βάσει έκθεσης ποσοστά εξανθήματος (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μετρίου βαθμού σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Μυοσκελετικές διαταραχές*

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπανίως, ραβδομύλυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με NRTIs.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού*

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και τα συμβάντα αυτά μπορεί να εκδηλωθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς*

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λάμβαναν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της δαρουναβίρης με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση δεδομένων ασφάλειας 48 εβδομάδων από τρεις δοκιμές Φάσης II. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg, οι οποίοι έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) οι οποίοι έλαβαν πόσιμο εναιώρημα δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της δαρουναβίρης με κομπισιστάτη σε παιδιατρικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκε σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg μέσω της κλινικής δοκιμής GS-US-216-0128 (ιολογικά κατασταλαμένοι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, N = 7). Από τις αναλύσεις της ασφάλειας αυτής της μελέτης σε εφήβους συμμετέχοντες δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης σε ενήλικες συμμετέχοντες.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με 1<sup>ο</sup> της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C*

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία που ελάμβαναν δαρουναβίρη συγχροηγούμενη με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης



οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο από οξεία υπερδοσολογία με δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα σε μονοθεραπεία και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης στη μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με δαρουναβίρη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με δαρουναβίρη συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Επειδή η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι αποτελεσματική για σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

##### Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 ( $KD 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

##### Αντιική δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικών απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοπύρηνια κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές  $EC_{50}$  που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη επιδεικνύει αντιική δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέος φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές  $EC_{50}$  που κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές  $EC_{50}$  είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87  $\mu M$  έως > 100  $\mu M$ .

##### Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον άγριο τύπο HIV-1 ήταν μακροχρόνια (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί δεν ήταν ικανοί να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM.

Ιοί που επιλέχθηκαν σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23-50-φορές) έφεραν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (δοκιμή *TITAN* και συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών *POWER 1, 2* και *3* και των δοκιμών *DUET 1* και *2*) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση σε δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Αντοχή (RAMs) στη δαρουναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές οι μεταλλάξεις αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην  $EC_{50}$  (Fold Change, FC) συσχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Προσδιορίστηκε κατώτερο και ανώτερο όριο κλινικής αποκοπής στο 10 και στο 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές  $FC \leq 10$  κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές  $FC > 10$  έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές  $FC > 40$  είναι ανθεκτικά (βλ. Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι σε τιπραναβίρη κατά την έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι σε τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη μεταλλάξεων πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια ευαισθησίας σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στο τελικό σημείο των δοκιμών *ARTEMIS*, *ODIN* και *TITAN*.

	ARTEMIS Εβδομάδα 192	ODIN Εβδομάδα 48		TITAN Εβδομάδα 48
	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως N=343	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως N=294	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως N=296	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τελικό σημείο, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις <sup>b</sup> στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τελικό σημείο, που παρουσίασαν απώλεια ευαισθησίας σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο εν συγκρίσει με την έναρξη, n/N				

PI				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> Αλγόριθμος TLOVR λογοκριμένων παρατηρήσεων χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη δοκιμή *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> κατάλογοι IAS-USA

Παρατηρήθηκαν χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών HIV-1 ιών σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν για πρώτη φορά θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς RAMs δαρουναβίρης που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη μεταλλάξεων πρωτεύουσας του HIV-1 και την αντοχή στους PIs σε ιολογικές αποτυχίες στο τελικό σημείο της δοκιμής GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Εβδομάδα 48	
	Χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως N=295	Με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως N=18
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία <sup>a</sup> και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσει μεταλλάξεις <sup>β</sup> στο τελικό σημείο, n/N		
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία <sup>a</sup> και δεδομένα φαινότυπου που αναπτύσσει αντοχή στους PIs στο τελικό σημείο <sup>γ</sup> , n/N		
HIV PI		
δαρουναβίρη	0/8	0/7
αμπρεναβίρη	0/8	0/7
αταζαναβίρη	0/8	0/7
ινδιναβίρη	0/8	0/7
λοπιναβίρη	0/8	0/7
σακουιναβίρη	0/8	0/7
τιπραναβίρη	0/8	0/7

<sup>a</sup> Οι ιολογικές αποτυχίες ορίστηκαν ως: δεν σημειώθηκε ποτέ καταστολή: επιβεβαιωμένη μείωση HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> από την αρχική τιμή και ≥ 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 8, υποτροπή: HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ακολουθούμενα από επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA έως ≥ 400 αντίγραφα/ml ή επιβεβαιωμένη αύξηση > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA από το κατώτατο σημείο, διακοπές με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml στην τελευταία επίσκεψη

<sup>β</sup> Κατάλογοι IAS-USA

<sup>γ</sup> Στη δοκιμή GS-US216-130 ο αρχικός φαινότυπος δεν ήταν διαθέσιμος

#### Διασταυρούμενη αντοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη από 10 για το 90% των 3.309 κλινικών απομονωθέντων στελεχών ανθεκτικών σε αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή τιπραναβίρη δεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής *ARTEMIS* δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανοχή με άλλους PIs. Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής GS-US-216-130 δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανοχή με άλλους HIV PIs.

#### Κλινικά αποτελέσματα

Η ενισχυτική επίδραση της κομπισιστάτης επί της φαρμακοκινητικής της δαρουναβίρης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα, στα οποία χορηγήθηκε δαρουναβίρη 800 mg είτε με κομπισιστάτη 150 mg είτε με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δαρουναβίρης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με κομπισιστάτη έναντι ριτοναβίρης. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευθείτε την Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

#### Ενήλικες ασθενείς

##### Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά ημερησίως συγχωρηγούμενη με 150 mg κομπισιστάτης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία

Η δοκιμή GS-US-216-130 είναι μία μονήρους σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III, η οποία αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με κομπισιστάτη σε 313 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 (295 ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και 18 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία). Οι εν λόγω ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά ημερησίως όπου το σχήμα υποβάθρου επελέγη από τον ερευνητή και αποτελούνταν από 2 δραστικά NRTIs.

Οι ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που κρίθηκαν κατάλληλοι για αυτή τη δοκιμή υποβλήθηκαν σε προκαταρκτικό έλεγχο του γονότυπου, ο οποίος δεν έδειξε RAMs δαρουναβίρης και HIV-1 RNA πλάσματος  $\geq 1.000$  αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
	Χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως + OBR N=295	Με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως + OBR N=18	Όλοι οι ασθενείς δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως + OBR N=313
Αποτελέσματα την Εβδομάδα 48			
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
μέση μεταβολή HIV-1 RNA log από την αρχική τιμή (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Μέση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>b</sup> Καταλογισμός με βάση την Προώθηση της Τελευταίας Παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)

##### Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά ημερησίως συγχωρηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία

Η ένδειξη αποτελεσματικότητας των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως βασίζεται στην ανάλυση δεδομένων 192 εβδομάδων από την τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή *ARTEMIS* Φάσης III σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που συνέκρινε τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά

ημερησίως με τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα (χορηγούμενες σε σχήμα είτε δύο φορές ημερησίως είτε μία φορά ημερησίως). Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε σταθερό σχήμα υποβάθρου που αποτελείται από φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως και εμτρισιταμπίνη 200 mg μία φορά ημερησίως.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις την εβδομάδα 48 και την εβδομάδα 96 της δοκιμής *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Εβδομάδα 48 <sup>α</sup>			Εβδομάδα 96 <sup>β</sup>		
<i>Αποτελέσματα</i>	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως N=343	Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως N=343	Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>δ</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>δ</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>δ</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού κυττάρων CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>δ</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού κυττάρων CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>δ</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>δ</sup>
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>ε</sup>	137	141		171	188	

<sup>α</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις την εβδομάδα 48

<sup>β</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις την εβδομάδα 96

<sup>γ</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>δ</sup> Με βάση την κανονική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>ε</sup> Όσοι δεν ολοκλήρωσαν καταλογίζονται ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή ίση με 0

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση σε θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml, καταδείχθηκε (στο προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό που μελετήθηκε με βάση την πρόθεση-για-θεραπεία (ITT) όσο και για τον πληθυσμό που μελετήθηκε με βάση το Πρωτόκολλο (OP) στην ανάλυση 48 εβδομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στις αναλύσεις δεδομένων θεραπείας 96 εβδομάδων στη δοκιμή *ARTEMIS*. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν έως και 192 εβδομάδες θεραπείας στη δοκιμή *ARTEMIS*.

*Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά ημερησίως συγχρηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία*

Η *ODIN* είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III, η οποία συνέκρινε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη

δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στην 48 εβδομάδων θεραπεία (βλ. παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (OBR) με  $\geq 2$  NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως + OBR N=294	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως + OBR N=296	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>β</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Με αρχικές τιμές αριθμού κυττάρων CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου AE Τύπου C Άλλο <sup>γ</sup>	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>ε</sup>	108	112	-5 <sup>δ</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση την κανονική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, και CRF06\_CPX

<sup>δ</sup> Διαφορά των μέσων

<sup>ε</sup> Καταλογισμός με βάση την Προώθηση της Τελευταίας Παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα, με θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (στο προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) σε σύγκριση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως τόσο για τους πληθυσμούς ITT όσο και για τους πληθυσμούς OP.

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

### Παιδιατρικοί ασθενείς

*Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 ετών έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg*

Η **DIONE** είναι μία ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II που αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg.

Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του HIV-1 RNA ιικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log<sub>10</sub> έναντι της έναρξης της θεραπείας.

DIONE	
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη N=12
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την έναρξη <sup>β</sup>	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη <sup>β</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> μείωση του ιικού φορτίου στο πλάσμα από την έναρξη	100%

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> Όσοι δεν ολοκλήρωσαν καταλογίζονται ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή ίση με 0.

Στην ανοιχτή, Φάσης II/III δοκιμή GS-US-216-0128, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg και της κομπισιστάτης 150 mg (χορηγούμενες ως ξεχωριστά δισκία) και τουλάχιστον 2 NRTI αξιολογήθηκαν σε 7 ιολογικά κατασταλαμένους εφήβους ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα (για τουλάχιστον 3 μήνες) αποτελούμενο από δαρουναβίρη χορηγούμενη με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με 2 NRTI. Μετέβησαν από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως και συνέχισαν τη λήψη δαρουναβίρης (N = 7) και 2 NRTI.

Ιολογική έκβαση σε ιολογικά κατασταλαμένους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία την εβδομάδα 48	
GS-US-216-0128	
Εκβάσεις την Εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/κομπισιστάτη + τουλάχιστον 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml βάσει της προσέγγισης Snapshot του FDA	85,7% (6)
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης <sup>a</sup>	-6,1%
Διάμεση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης <sup>a</sup>	-342 κύτταρα/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Χωρίς καταλογισμό (παρατηρούμενα δεδομένα).

Για επιπρόσθετα αποτελέσματα κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε παιδιατρικούς ασθενείς, όπως ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία.

#### Κύηση και μετά τον τοκετό

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως ή 800/100 mg μία φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκαν σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν συνέβη στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τον τοκετό. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφαλείας των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 από ότι σε υγιή άτομα. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε σύγκριση με τα υγιή άτομα μπορεί να εξηγηθεί από τις υψηλότερες συγκεντρώσεις α<sub>1</sub>-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η κομπισιστάτη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

Για πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κομπισιστάτης, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

#### Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης επιτυγχάνεται γενικώς εντός 2,5-4,0 ωρών.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα εφάπαξ δόσης δαρουναβίρης 600 mg χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε περίπου στο 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν σχεδόν μια 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από στόματος εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία κομπισιστάτης ή χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία δαρουναβίρης πρέπει να λαμβάνονται μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και με τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

#### Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν  $88,1 \pm 59,0$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) και αυξήθηκε σε  $131 \pm 49,9$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές ημερησίως.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) δεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από τα ένζυμα CYP του ηπατικού συστήματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλονταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι επέδειξαν δραστηριότητα η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δραστηριότητα της δαρουναβίρης κατά του αγρίου τύπου HIV.

#### Αποβολή

Μετά από δόση 400/100 mg <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης μπορεί να ανευρεθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη.



Η ενδοφλέβια κάθαρση της δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη ως μονοθεραπεία και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg, έδειξε ότι οι βασισμένες στο βάρος χορηγούμενες δόσεις δαρουναβίρη/ριτοναβίρης είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι βασισμένες στο βάρος δοσολογίες είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες μία φορά ημερησίως σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq 100$  κύτταρα  $\times 10^6/L$  (βλ. παράγραφο 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες μία φορά ημερησίως σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι βασιζόμενες στο βάρος δοσολογίες είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και η προσομοίωση των εκθέσεων στη δαρουναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών από 3 έως < 18 ετών επιβεβαίωσαν τις εκθέσεις στη δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες και επέτρεψαν τον προσδιορισμό των βασιζόμενων στο βάρος δοσολογικών σχημάτων δαρουναβίρη/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4  $\geq 100$  κύτταρα  $\times 10^6/L$  (βλ. παράγραφο 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg συγχρηγούμενης με κομπισιστάτη 150 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει μελετηθεί σε 7 εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg στη Μελέτη GS-US-216-0128. Η γεωμετρική μέση τιμή της έκθεσης σε εφήβους ( $AUC_{tau}$ ) ήταν παρόμοια για τη δαρουναβίρη και αυξημένη κατά 19% για τη κομπισιστάτη σε σύγκριση με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε ενήλικες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg συγχρηγούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη Μελέτη GS-US-216-0130. Η διαφορά που παρατηρήθηκε για την κομπισιστάτη δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

	<b>Ενήλικες στη μελέτη GS-US-216-0130, εβδομάδα 24 (Πρότυπο)<sup>α</sup> Μέση τιμή (%CV) GLSM</b>	<b>Έφηβοι στη μελέτη GS-US-216-0128, ημέρα 10 (Ελεγχος)<sup>β</sup> Μέση τιμή (%CV) GLSM</b>	<b>Αναλογία GLSM (90% CI) (Ελεγχος/Πρότυπο)</b>
N	60 <sup>γ</sup>	7	
<b>Παράμετρος PK της δαρουναβίρης</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>δ</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>δ</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Παράμετρος PK της κομπισιστάτης</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>δ</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>δ</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>ε</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>ε</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>α</sup> Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Εβδομάδα 24 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.

<sup>β</sup> Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Ημέρα 10 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.

<sup>γ</sup> N=59 για AUC<sub>tau</sub> και C<sub>tau</sub>.

<sup>δ</sup> Η συγκέντρωση προ της δόσης (0 ώρες) χρησιμοποιήθηκε ως έμμεσος δείκτης για τη συγκέντρωση στις 24 ώρες για τους σκοπούς της εκτίμησης των AUC<sub>tau</sub> και C<sub>tau</sub> στη Μελέτη GS-US-216-0128.

<sup>ε</sup> N=57 και N=5 για τον GLSM της C<sub>tau</sub> στη μελέτη GS-US-216-0130 και στη μελέτη GS-US-216-0128, αντίστοιχα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n=12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 4.4). Ωστόσο, ήταν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

#### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) σε γυναίκες με λοίμωξη HIV εν συγκρίσει με άνδρες. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σημαντική.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με <sup>14</sup>C-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμετάβλητο. Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30-60 ml/min, n=20) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές ημερησίως, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα ατόμων με ήπια

(Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=8) και μετρίου βαθμού (Κατηγορία B κατά Child-Pugh, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών ατόμων. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου κατά 55% (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) και 100% (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης δεν είναι γνωστή και κατά συνέπεια η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, λόγω αύξησης του μη δεσμευμένου κλάσματος της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο κύησης (n=12) <sup>a</sup>	Τρίτο τρίμηνο κύησης (n=12)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

<sup>a</sup> n=11 για AUC<sub>12h</sub>

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο κύησης (n=17)	Τρίτο τρίμηνο κύησης (n=15)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και κατά 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη. Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 49%, 56% και 92%, χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της

κήσης οι τιμές  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  και  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 37%, 50% και 89%, χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της  $C_{min}$ . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση της έκθεσης στην κομπισιστάτη ως συνέπεια της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλ. παρακάτω).

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο κύησης (n=7)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο κύησης (n=6)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=6)</b>
$C_{max}$ , 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

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν κατά 50%, 63% και 83%, χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν κατά 27%, 49% και 83%, χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί σε εκθέσεις έως και τα κλινικά επίπεδα έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία, σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες επιδράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία μεταβλητή αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

Παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενοτοπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακιώδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση της επίδρασης στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα-στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία τοξικότητας στη μητέρα. Αντιθέτως, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα ( $AUC$  - 0,5 φορές) από αυτά του ανθρώπου στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια επίπεδα δόσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια με τη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ούτε σε ποντικούς όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά με τη συνιστώμενη κλινική δόση στον άνθρωπο. Κατά την αξιολόγηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον

απογαλακτισμό και υπήρξε μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με τη ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίασαν αντανακλαστική ανταπόκριση την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να είναι δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23-26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι σε ενήλικες αρουραίους μετά από χορήγηση συγκρίσιμων δόσεων σε mg/kg μεταξύ των ηλικιών 5 και 11 ημερών. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της μη ωρίμανσης των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση δαρουναβίρης 1.000 mg/kg (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως την ημέρα 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, η δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντικούς και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντικούς και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων στα αρσενικά και στα θηλυκά και των δύο ειδών. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντικούς ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλάσματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρούνται ότι έχουν περιορισμένη σχέση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και αύξησε την αποβολή της θυρεοειδικής ορμόνης, τα οποία προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλάσματα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν μεγαλύτερες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντικούς) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίους), σε σχέση με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Μετά από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνης του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν μεταβολές στους νεφρούς ποντικών (νέφρωση) και αρουραίων (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών περιλαμβανομένων της αναστροφής μετάλλαξης βακτηριδίων (AMES), της χρωμοσωμικής εκτροπής με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και της *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε ποντικούς.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

*Πυρήνας δισκίου:*

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Πυριτιωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη λεπτού υμενίου:*

Πολυβινυλαλκοόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Τάλκης (E553b)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg:*

Φιάλη (HDPE) με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από PP με αφυγραντικό:

- 30 δισκία: 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 60 δισκία: 2 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 90 δισκία: 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 180 δισκία: 6 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

*επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 800 mg:*

Φιάλη (HDPE) με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από PP με αφυγραντικό:

- 30 δισκία: 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 90 δισκία: 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg:*

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/001  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/002  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/003  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/004

*επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 800 mg:*

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/009  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Χρώματος καστανοπορτοκαλί, ωσειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγχάρακτη την ένδειξη S2 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 19,5 x 10 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Darunavir Krka d.d., συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία μπορεί να χρησιμοποιείται ώστε να παρέχει κατάλληλα δοσολογικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2):

- Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV-1 σε ενήλικες ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία
- Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV-1 σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 15 kg.

Προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ιστορικό θεραπείας του κάθε ασθενή και οι τύποι των μεταλλάξεων που σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες. Ο γονοτυπικός ή φαινοτυπικός έλεγχος (όταν διατίθενται) και το ιστορικό θεραπείας πρέπει να καθοδηγούν τη χρήση της δαρουναβίρης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στο χειρισμό της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

#### Δοσολογία

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως εκ τούτου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης, πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη.

Τα Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Η περιεκτικότητα αυτή δεν είναι κατάλληλη για δοσολογίες κάτω των 600 mg.



Δεν είναι δυνατή η χορήγηση όλων των παιδιατρικών δοσολογιών με αυτό το προϊόν. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες δισκίου και άλλες μορφές δαρουναβίρης.

*Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 600 mg δύο φορές ημερησίως μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως λαμβανόμενα μαζί με τροφή. Το Darunavir Krka d.d. 600 mg δισκία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 600 mg δύο φορές ημερησίως.

*Ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία*

Για τις συστάσεις δοσολογίες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία για πρώτη φορά βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg δισκία.

*Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)*

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

<b>Συνιστώμενη δόση δαρουναβίρης (δισκία) και ριτοναβίρης<sup>a</sup> σε παιδιατρικούς ασθενείς (3 έως 17 ετών) που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν</b>	
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>	<b>Δόση (μία φορά ημερησίως με τροφή)</b>
≥ 15 kg έως < 30 kg	600 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως
≥ 30 kg έως < 40 kg	675 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως
≥ 40 kg	800 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως

<sup>a</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

*Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)*

Συνήθως συνιστάται η δαρουναβίρη να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως μαζί με ριτοναβίρη και τροφή.

Το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως με ριτοναβίρη μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L.

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

Η συνιστώμενη δόση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης για παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στο σωματικό βάρος και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων (600/100 mg δύο φορές ημερησίως ή 800/100 mg μία φορά ημερησίως).

<b>Συνιστώμενη δόση δαρουναβίρης (δισκία) και ριτοναβίρης<sup>a</sup> σε παιδιατρικούς ασθενείς (3 έως 17 ετών) με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία</b>		
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>	<b>Δόση (μία φορά ημερησίως με τροφή)</b>	<b>Δόση (δύο φορές ημερησίως με τροφή)</b>
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως	375 mg δαρουναβίρης/50 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως	450 mg δαρουναβίρης/60 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως
≥ 40 kg	800 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως	600 mg δαρουναβίρης/100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως

<sup>a</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

Συνιστάται γονοτυπικός έλεγχος για HIV σε παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία. Ωστόσο, όταν δεν είναι εφικτός ο γονοτυπικός έλεγχος για HIV, το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη μία φορά ημερησίως συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολέα πρωτεάσης του HIV στο παρελθόν και το δοσολογικό σχήμα δύο φορές ημερησίως συνιστάται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αναστολέα πρωτεάσης του HIV.

#### *Συμβουλή σε περίπτωση παράλειψης δόσεων*

Σε περίπτωση που μία δόση της δαρουναβίρης και/ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφημένη δόση της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν η παράλειψη δόσης διαπιστωθεί μετά από 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Η οδηγία αυτή βασίζεται στο χρόνο ημίσειας ζωής 15 ωρών της δαρουναβίρης παρουσία της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 12 ώρες.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για αυτό τον πληθυσμό και, ως εκ τούτου, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μετρίου βαθμού (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και σε επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας της. Συνεπώς, η δαρουναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg καθώς η δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1). Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών για λόγους ασφάλειας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος για τη δαρουναβίρη και τη ριτοναβίρη παρέχεται στους παραπάνω πίνακες

##### *Κύηση και μετά τον τοκετό*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και για μετά τον τοκετό. Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της

κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Συνδυασμός ριφαμπικίνης με δαρουναβίρη με συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, μαζί με δραστικές ουσίες των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και των οποίων οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα. Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονηδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5)
- παράγωγα ερυσιβάδους όλυρας (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλ. παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενες από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλ. παράγραφο 4.5)
- σιλδεναφίλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλ. παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Παρότι έχει αποδειχθεί ότι η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να διενεργείται δοκιμασία αντοχής.

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης ανάλογα με την περίπτωση, πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη.

Αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται μεταβολή της δόσης της ριτοναβίρης.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική του κορεσμού της δέσμευσης. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως

Χρήση δαρουναβίρης σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων  $< 100$  κύτταρα  $\times 10^6/L$  (βλ. παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από  $\geq 2$  NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση της δαρουναβίρης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

#### Κύηση

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### Ηλικιωμένοι

Επειδή διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της δαρουναβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και συνοδών νοσημάτων ή τις άλλες θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=3.063) των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια ( $< 0,1\%$ ), και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Η δαρουναβίρη πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά, σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει μια σουλφοναμιδική ομάδα. Η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδη.

### Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα επαγόμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με δαρουναβίρη.

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=3.063) των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, αναφέρθηκε ηπατίτιδα στο 0,5% των ασθενών που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας Β ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε όπως ανατρέξετε στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, πρέπει να εξετάζεται άμεσα η αναστολή ή η διακοπή της θεραπείας.

### Ασθενείς με συνυπάρχουσες καταστάσεις

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και ως εκ τούτου, η δαρουναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή ρυθμίσεις της δόσης για τις δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Καθώς η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο ότι θα απομακρυνθούν σε σημαντικό βαθμό μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Συνεπώς, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή ρυθμίσεις της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### *Αιμοφιλικόι ασθενείς*

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάρθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης

συνεχίστηκε ή επανεισήχθη, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει υποδηλωθεί ότι μπορεί να υφίσταται αιτιολογική συσχέτιση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικοί ασθενείς πρέπει να καθίστανται ενήμεροι για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και με τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένων χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης οιοπνευματωδών, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις, ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jirovecii* (γνωστό αρχικά ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να εφαρμόζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπητα απλού και έρπητα ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορούν να εκδηλωθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Ορισμένες εκ των μελετών αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί με δόσεις δαρουναβίρης χαμηλότερες των συνιστώμενων. Οι επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί συνεπώς να είναι υποεκτιμημένες και συνιστάται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρη πληροφόρηση σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλ. παράγραφο 4.5.

Η εφραβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένη δαρουναβίρη μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη  $C_{min}$  δαρουναβίρης. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί εφραβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

##### **Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη**

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gr. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gr μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση ή παράταση της θεραπευτικής δράσης τους και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φάρμακα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης (βλ. τον Πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν περίπου 14 φορές αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από στόματος μία εφάπαξ δόση δαρουναβίρης 600 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως. Συνεπώς, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 κατέδειξε αύξηση στη δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να αποδοθούν στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, γεγονός το οποίο μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική δράση τους.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγλιταζόνη, η ρεπαγλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική δράση τους.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και μποςεντάνη, βλ. Πίνακα αλληλεπιδράσεων ακολούθως).

##### **Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη**

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A αναμένεται να αυξήσουν την κάθαρση των δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερίκό/βαλσαμόχορτο, λοπιναβίρη). Συγχορήγηση δαρουναβίρης και

ριτοναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση των δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% διάστημα εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου λόγου που βρίσκεται εντός ( $\leftrightarrow$ ), κάτω ( $\downarrow$ ) ή άνω ( $\uparrow$ ) του εύρους 80-125% (οι μη προσδιοριζόμενες αναγράφονται ως «ΜΠ»).

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (δεικνύονται με # στον παρακάτω πίνακα) έχουν πραγματοποιηθεί σε χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Οι επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται επομένως να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με τη δαρουναβίρη για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και τα συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται όσον αφορά στη συγχορήγηση.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου (%)</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV</b>		
<b>Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης</b>		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC $\downarrow$ 22% ντολουτεγκραβίρη C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% ντολουτεγκραβίρη C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% δαρουναβίρη $\leftrightarrow$ * *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και με ντολουτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρύθμιση της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μετρίου βαθμού μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος η επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και με ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>Νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά ημερησίως	διδανοσίνη AUC $\downarrow$ 9% διδανοσίνη C <sub>min</sub> ΜΠ διδανοσίνη C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16% δαρουναβίρη AUC $\leftrightarrow$ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και με διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη



		λήψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης μαζί με τροφή.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά ημερησίως	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C <sub>min</sub> ↑ 37% τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης λόγω επίδρασης στον μεταφορέα MDR-1 των νεφρικών σωληναρίων)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.
Εμτρισιταμπίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταμπίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά ημερησίως όταν χρησιμοποιείται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
Αβακαβίρη Εμτρισιταμπίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς αποβολής των άλλων NRTIs, ζιδοβουδίνη, εμτρισιταμπίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν διαμεσολαβείται από το CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς ρύθμιση της δόσης.
<b>Μη νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C <sub>min</sub> ↑ 17% εφαβιρένζη C <sub>max</sub> ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 31% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης λόγω αναστολής του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης λόγω επαγωγής του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C <sub>min</sub> δαρουναβίρης. Εάν η εφαβιρένζη πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές ημερησίως	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C <sub>min</sub> ↓ 49% ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη <u>200 mg δύο φορές ημερησίως</u> μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
Νεβιραπίνη	νεβιραπίνη AUC ↑ 27%	Η δαρουναβίρη

200 mg δύο φορές ημερησίως	νεβιραπίνη $C_{min}$ ↑ 47% νεβιραπίνη $C_{max}$ ↑ 18% #δαρουναβίρη: οι συγκεντρώσεις ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης λόγω αναστολής του CYP3A)	συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά ημερησίως	ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη $C_{min}$ ↑ 178% ριλπιβιρίνη $C_{max}$ ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη $C_{min}$ ↓ 11% δαρουναβίρη $C_{max}$ ↔	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και με ριλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης†</b>		
Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως	αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη $C_{min}$ ↑ 52% αταζαναβίρη $C_{max}$ ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη $C_{min}$ ↔ #δαρουναβίρη $C_{max}$ ↔ Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά ημερησίως έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως.	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές ημερησίως	ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη $C_{min}$ ↑ 125% ινδιναβίρη $C_{max}$ ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη $C_{min}$ ↑ 44% #δαρουναβίρη $C_{max}$ ↑ 11% Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές ημερησίως.	Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές ημερησίως στα 600 mg δύο φορές ημερησίως, σε περίπτωση δυσανεξίας.
Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές ημερησίως	#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη $C_{min}$ ↓ 42% #δαρουναβίρη $C_{max}$ ↓ 17% σακουιναβίρη AUC ↓ 6% σακουιναβίρη $C_{min}$ ↓ 18% σακουιναβίρη $C_{max}$ ↓ 6% Σακουιναβίρη: σύγκριση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι σακουιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές ημερησίως έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές ημερησίως.	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με σακουιναβίρη.

<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – με συγχρόνηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης<sup>‡</sup></b>		
<p>Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές ημερησίως</p>	<p>λοπιναβίρη AUC ↑ 9% λοπιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 23% λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 13% λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 55% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης</p>	<p>Λόγω μείωσης της έκθεσης (AUC) σε δαρουναβίρη κατά 40%, δεν έχουν τεκμηριωθεί κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης συγχρορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του προϊόντος συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</b>		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές ημερησίως</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C<sub>min</sub> ΜΠ μαραβιρόκη C<sub>max</sub> ↑ 129% οι συγκεντρώσεις δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα.</p>	<p>Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
<p>Αλφουζοσίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχρόνηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ</b>		
<p>Αλφαιντανύλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιντανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να ανασταλεί από τη δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιντανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.</p>
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδΐνη Κινιδΐνη Ρανολαζΐνη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν διατίθενται, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχρόνησή τους με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και οι αμιοδαρόνη, βεπριδΐλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδΐνη, κινιδΐνη ή ρανολαζΐνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p>Διγοξΐνη 0,4 mg εφάπαξ δόση</p>	<p>διγοξΐνη AUC ↑ 61% διγοξΐνη C<sub>min</sub> ΜΠ διγοξΐνη C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ διγοξΐνης λόγω πιθανής αναστολής της P-gp)</p>	<p>Δεδομένου ότι η διγοξΐνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η χαμηλότερη δυνατή δόση της διγοξΐνης σε περίπτωση που η διγοξΐνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με</p>

		δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση ενόσω αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ANTIBIOTIKO</b>		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C <sub>min</sub> ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C <sub>max</sub> ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 1% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες κατά το συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. (↑ κλαριθρομυκίνης λόγω αναστολής του CYP3A και πιθανής αναστολής της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.  Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ANTIPIHKTIKO/ANASTOLEAS SYSSΩPEYSHS AIMOΠETAIΩN</b>		
Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η συγχρηγήση δαρουναβίρης με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (αναστολή του CYP3A και/ή της-P-gp).	Η χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη  Κλοπιδογρέλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η συγχρηγήση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη.  Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχρηγήση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).  Η συγχρηγήση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.  Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχρηγείται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.	Συνιστάται παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
<b>ANTIΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του φαρμακοενισχυτή της στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Η δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C <sub>min</sub> ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C <sub>max</sub> ↑ 43%	Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Εάν

	δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 15% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	χρειαστεί να συνδυαστούν οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης.
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Παροξετίνη 20 mg μία φορά ημερησίως  Σερτραλίνη 50 mg μία φορά ημερησίως  Αμιτριπτίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτίνη Τραζοδόνη	παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C <sub>min</sub> ↓ 37% παροξετίνη C <sub>max</sub> ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C <sub>min</sub> ↓ 49% σερτραλίνη C <sub>max</sub> ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 6% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔ Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχορηγούνται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.  Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχορηγείται δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί ρύθμιση της δόσης του αντικαταθλιπτικού.
<b>ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ</b>		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένη δαρουναβίρη αντενδείκνυται.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450 από τη ριτοναβίρη)	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί

		τη χρήση της βορικοναζόλης.
Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμικητιασικών στο πλάσμα και η ποσακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg
Κλοτριμαζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης και της δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (βάσει φαρμακοκινητικού μοντέλου πληθυσμού)	
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ</b>		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση κολχικίνης και δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Εάν απαιτείται θεραπεία με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η κολχικίνη με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΙΘΝΟΣΙΑ</b>		
Αρτεμεθέρη/Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60	αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C <sub>min</sub> ↔ αρτεμεθέρη C <sub>max</sub> ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C <sub>min</sub> ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C <sub>max</sub> ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C <sub>min</sub> ↑ 126% λουμεφαντρίνη C <sub>max</sub> ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 13% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Ο συνδυασμός δαρουναβίρης και αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς ρυθμίσεις στη δόση, ωστόσο, λόγω αύξησης της έκθεσης σε λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει δείχθει ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να αντιμετωπιστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.	Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC** ↑ 55% ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub>** ↑ ΜΠ ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub>** ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 68% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 39% ** σύνολο ενεργών τμημάτων ριφαμπουτίνης (μητρικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακέτυλο μεταβολίτης) Η δοκιμή αλληλεπίδρασης έδειξε συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία και με 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-Ο-δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του συνόλου των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (μητρικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακέτυλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C<sub>max</sub> παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη δόση αναφοράς των 150 mg μία φορά ημερησίως. (Η ριφαμπουτίνη είναι επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης συγχωρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη. Σε περίπτωση ζητημάτων ασφάλειας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω αύξησης των διαστημάτων δοσολογίας της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθησης των επιπέδων ριφαμπουτίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, η αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν απαιτεί ρύθμιση της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Με βάση τη φαρμακοκινητική μοντελοποίηση, αυτή η μείωση της δοσολογίας κατά 75% ισχύει επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμη Νιλοτινίμη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης έχοντας ως αποτέλεσμα το ενδεχόμενο αυξημένων ανεπιθύμητων συμβάντων, τα οποία συσχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.  Η ταυτόχρονη χρήση εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνης με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν</p>

		συνιστάται.
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα (βλ. παράγραφο 4.3).
Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη  Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή των CYP3A, CYP2D6 και/ή της P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης αυτών των φαρμάκων όταν συγχρηγούνται με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.  Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχρηγώση δαρουναβίρης με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβανομένων βηταμεθαζόνης, βουδεσονίδης, φλουτικαζόνης, μομεταζόνης, πρεδνιζόνης, τριαμσινολόνης)	Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη όπου καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως, συγχρηγήθηκαν με 50 μg ενδορρινικής προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% CI 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινική χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα δεν είναι	Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και κορτικοστεροειδών (όλες οι οδοί χορήγησης) που μεταβολίζονται από το CYP3A ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.  Η συγχρηγώση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δεν συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου, και στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς θα πρέπει να



	γνωστές. Άλλα κορτικοστεροειδή: η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, έχοντας ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.	παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών.  Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από το CYP3A μεταβολισμό π.χ. βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Μποσεντάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση μποσεντάνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποσεντάνης στο πλάσμα. Η μποσεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του φαρμακοενισχυτή της στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενή στη μποσεντάνη.
<b>ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεάσης NS3-4A</b>		
Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Η δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)	Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδίδεινται (βλ. παράγραφο 4.3).
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή του OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Υπερικό/Βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> ) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2

		εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας με υπερικό/βαλσαμόχορτο.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένεται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά ημερησίως	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά ημερησίως. Σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να διαμορφωθεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> πραβαστατίνη C <sub>min</sub> ΜΠ πραβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> παρατηρήθηκε έως και 5 φορές αύξηση σε μια περιορισμένη υποομάδα ατόμων	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά ημερησίως	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
<b>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη κατά τη συγχωρήγηση τους. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η<sub>2</sub>-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχωρηγηθεί με ανταγωνιστές των Η <sub>2</sub> -υποδοχέων χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη	Δεν έχουν μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα	Πρέπει να παρακολουθείται η

Σιρόλιμους Τακρόλιμους Εβερόλιμους	ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. (αναστολή του CYP3A)	θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη χρήση εβερόλιμους και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση κυμαίνεται από 55 mg έως 150 mg μία φορά ημερησίως	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↓ 24%	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης κατά την έναρξη της συγχωρήγησης με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Ωστόσο, μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόσης μεθαδόνης όταν συγχωρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω επαγωγής του μεταβολισμού από τη ριτοναβίρη. Συνεπώς, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά ημερησίως	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↔ βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C <sub>min</sub> ΜΠ ναλοξόνη C <sub>max</sub> ↔	Η κλινική σημασία της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορβουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Ενδεχομένως να μην απαιτείται ρύθμιση της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξικωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αναλγητικά.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν έχουν μελετηθεί με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.	Όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγείται με προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική

<p>Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 µg/1 mg μία φορά ημερησίως</p>	<p>αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44%<sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ↓ 62%<sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↓ 32%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη AUC ↓ 14%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη C<sub>min</sub> ↓ 30%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup> <sup>β</sup> με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη</p>	<p>παρακολούθηση λόγω δυνητικής εμφάνισης υπερκαλαιμίας.</p> <p>Συνιστώνται εναλλακτικά ή πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ</b>		
<p>Ναλοξεγκόλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.</p>
<b>ΦΩΣΦΟΛΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Αβαναφίλη Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπιδράσεων<sup>#</sup>, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλденаφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης 100 mg ως μονοθεραπεία και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλденаφίλης σε συγχωρήγηση με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων PDE-5 για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σιλденаφίλης, βαρδεναφίλης ή ταδαλαφίλης, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλденаφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της ταδαλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>
<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση σιλденаφίλης ή ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης ή της ταδαλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχωρήγηση με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη σιλденаφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχωρήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σιλденаφίλης όταν αυτή</p>

		χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με δαρουναβίρη και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά ημερησίως	# δαρουναβίρη AUC ↔ # δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ # δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς ρυθμίσεις της δόσης.
<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη  Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη	Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.  Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδηλώνουν πιθανή αύξηση κατά 3-4 φορές των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα.	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση δαρουναβίρης με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.  Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, το οποίο διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.  Η δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μαζί με τριαζολάμη ή με από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ</b>		
Δαποξετίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαποξετίνη αντενδείκνυται.
<b>ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>		

Φεσστεροδίνη Σολιφενασίνη	Δεν έχουν μελετηθεί.	Χρήση με προσοχή. Παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της φεσστεροδίνης ή της σολιφενασίνης, ενδεχομένως να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της φεσστεροδίνης ή της σολιφενασίνης.
------------------------------	----------------------	--

# Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης χαμηλότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

† Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης της δαρουναβίρης με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. (φωξ)αμπρεναβίρη και τιπραναβίρη) δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικώς δεν συνιστάται διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.

‡ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισπροξυλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για την αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η δαρουναβίρη συγχρησιμοποιείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν ότι η δαρουναβίρη απεκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας τόσο της ενδεχόμενης μετάδοσης του HIV όσο και της ενδεχόμενης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να γίνεται σύσταση στις μητέρες να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση, εάν λαμβάνουν Darunavir Krka d.d..

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα αρουραίων με θεραπεία δαρουναβίρης (βλ. παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιέχουν δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας του ασθενή για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως), το 51,3% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας των ατόμων ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές αλλά και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που παρατηρήθηκε με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτή ήταν κυρίως ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως ήταν 162,5 εβδομάδες.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία*

Κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Κατηγορία συχνότητας	
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	συρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία
όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγχυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη

όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ύλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμυλάση αίματος, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγή, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχρυστη γλώσσα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανανίνης
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπεριδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σημγματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία,



	αυξημένη ποσότητα ούρων
σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος
σπάνιες	ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξήρωση

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές δοκιμές, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μετρίου βαθμού, συνήθως εμφανίζονταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και απέδραμε με τη συνέχιση της χορήγησης. Για περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλ. την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα σταθμισμένα βάσει έκθεσης ποσοστά εξανθήματος (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μετρίου βαθμού σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Μυοσκελετικές διαταραχές*

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπανίως, ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με NRTIs.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού (CART). Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού*

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και τα συμβάντα αυτά μπορεί να εκδηλωθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς*

Έχουν υπάρξει αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λάμβαναν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση δεδομένων ασφάλειας 48 εβδομάδων από τρεις δοκιμές Φάσης II. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg, οι οποίοι

- έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) οι οποίοι έλαβαν πόσιμο εναιώρημα δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
  - 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C*

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία που ελάμβαναν δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία στον άνθρωπο από οξεία υπερδοσολογία με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με κομπισιστάτη ή χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα σε μονοθεραπεία και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης στη μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με δαρουναβίρη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με δαρουναβίρη συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Επειδή η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι αποτελεσματική για σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

#### Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 ( $KD 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-

ΡοΙ πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

#### Αντιική δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικών απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοπύρηνια κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη επιδεικνύει αντιική δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέος φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές EC<sub>50</sub> είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως > 100 μM.

#### Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον άγριο τύπο HIV-1 ήταν μακροχρόνια (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί δεν ήταν ικανοί να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM.

Ιοί που επιλέχθηκαν σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23-50-φορές) έφεραν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (δοκιμή *TITAN* και συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών *POWER* 1, 2 και 3 και των δοκιμών *DUET* 1 και 2) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση σε δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Αντοχή (RAMs) στη δαρουναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές οι μεταλλάξεις αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην EC<sub>50</sub> (Fold Change, FC) συσχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Προσδιορίστηκε κατώτερο και ανώτερο όριο κλινικής αποκοπής στο 10 και στο 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC ≤ 10 κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 10 έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 40 είναι ανθεκτικά (βλ. Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι σε τιπραναβίρη κατά την έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι σε τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη μεταλλάξεων πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια ευαισθησίας σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στο τελικό σημείο των δοκιμών *ARTEMIS*, *ODIN* και *TITAN*.

	ARTEMIS Εβδομάδα 192	ODIN Εβδομάδα 48		TITAN Εβδομάδα 48
	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg

	μία φορά ημερησίως N=343	μία φορά ημερησίως N=294	δύο φορές ημερησίως N=296	δύο φορές ημερησίως N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών <sup>α</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τελικό σημείο, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις <sup>β</sup> στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τελικό σημείο, που παρουσίασαν απώλεια ευαισθησίας σε αναστολείς πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο εν συγκρίσει με την έναρξη, n/N				
PI				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>α</sup> Αλγόριθμος TLOVR λογοκριμένων παρατηρήσεων χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη δοκιμή TITAN (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> κατάλογοι IAS-USA

#### Διασταυρούμενη αντοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη από 10 για το 90% των 3.309 κλινικών απομονωθέντων στελεχών ανθεκτικών σε αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή τιπραναβίρη δεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής ARTEMIS δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους PIs.

#### Κλινικά αποτελέσματα

##### Ενήλικες ασθενείς

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, αναφερθείτε στην Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των Darunavir Ktka d.d. 400 mg και 800 mg δισκία.

##### Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 600 mg δύο φορές ημερησίως συγχρηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία

Η ένδειξη αποτελεσματικότητας της δαρουναβίρης συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία βασίζεται στην ανάλυση 96 εβδομάδων της δοκιμής TITAN Φάσης III σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη, στην ανάλυση 48 εβδομάδων της δοκιμής ODIN Φάσης III σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν

είχαν DRV-RAMs και στις αναλύσεις δεδομένων 96 εβδομάδων από τις δοκιμές *POWER 1* και *2* Φάσης IIb σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία και υψηλό επίπεδο αντοχής σε PI.

Η *TITAN* είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III που συνέκρινε τη δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) έναντι των λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (400/100 mg δύο φορές ημερησίως) σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη. Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε Βέλτιστη Αγωγή Υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBR) που αποτελείται από τουλάχιστον 2 αντιρετροϊκά (NRTIs με ή χωρίς NNRTIs).

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ανάλυση 48 εβδομάδων της δοκιμής *TITAN*:

TITAN			
Αποτελέσματα	δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως + OBR N=298	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως + OBR N=297	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>β</sup>
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>γ</sup>	88	81	

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση την κανονική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> NC=F

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία των 48 εβδομάδων με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 και < 50 αντίγραφα/ml, καταδείχθηκε (στο προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό ITT όσο και για τον πληθυσμό OP. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στην ανάλυση δεδομένων θεραπείας 96 εβδομάδων στη δοκιμή *TITAN*, με το 60,4% των ασθενών της ομάδας δαρουναβίρης/ριτοναβίρης να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με το 55,2% της ομάδας λοπιναβίρης/ριτοναβίρης [διαφορά: 5,2%, 95% CI (-2,8, 13,1)].

Η *ODIN* είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III, η οποία συνέκρινε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στην 48 εβδομάδων θεραπεία (βλ. παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (OBR) με  $\geq 2$  NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως + OBR N=294	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως + OBR N=296	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>β</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-1	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)

RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Με αρχικές τιμές αριθμού κυττάρων CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου ΑΕ Τύπου C Άλλο <sup>γ</sup>	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>ε</sup>	108	112	-5 <sup>δ</sup> (-25; 16)

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση την κανονική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, και CRF06\_CPX

<sup>δ</sup> Διαφορά των μέσων

<sup>ε</sup> Καταλογισμός με βάση την Προώθηση της Τελευταίας Παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα, με θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (στο προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) σε σύγκριση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως τόσο για τους πληθυσμούς ITT όσο και για τους πληθυσμούς OP.

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Οι **POWER 1** και **POWER 2** είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που συνέκριναν τη δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) με μία ομάδα ελέγχου που λάμβανε σχήμα με PI(s) που είχε επιλέξει ο ερευνητής σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 οι οποίοι είχαν προγενέστερα αποτύχει σε περισσότερα από 1 σχήματα που περιείχαν PI. Και στις δύο δοκιμές χρησιμοποιήθηκε μία OBR αποτελούμενη από τουλάχιστον 2 NRTIs με ή χωρίς ενφουβιριτίδη (ENF).

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων και 96 εβδομάδων από τις συγκεντρωτικές δοκιμές **POWER 1** και **POWER 2**.

Συγκεντρωτικά δεδομένα των POWER 1 και POWER 2						
Αποτελέσματα	Εβδομάδα 48			Εβδομάδα 96		
	δαρουναβίρη / ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως n=131	Έλεγχος n=124	Διαφορά θεραπείας	δαρουναβίρη / ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως n=131	Έλεγχος n=124	Διαφορά θεραπείας
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>γ</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>γ</sup>
Μέση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>β</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>γ</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>γ</sup>

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Καταλογισμός με βάση την Προώθηση της Τελευταίας Παρατήρησης

<sup>γ</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Οι αναλύσεις δεδομένων θεραπείας 96 εβδομάδων στις δοκιμές *POWER* κατέδειξαν σταθερή αντιρετροϊκή αποτελεσματικότητα και ανοσολογικό πλεονέκτημα.

Από τους 59 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν με πλήρη ιική καταστολή (< 50 αντίγραφα/ml) την εβδομάδα 48, 47 ασθενείς (80% αυτών που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 48) εξακολούθησαν να παρουσιάζουν ανταπόκριση την εβδομάδα 96.

*Αρχικός γονότυπος ή φαινότυπος και ιολογική έκβαση*

Ο αρχικός γονότυπος και η FC της δαρουναβίρης (μετατόπιση ευαισθησίας σε σχέση με το πρότυπο) έδειξαν να αποτελούν προγνωστικό παράγοντα της ιολογικής έκβασης.

*Ποσοστό (%) των ασθενών με ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) στη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως) ανάλογα με τον αρχικό γονότυπο<sup>a</sup>, την FC της δαρουναβίρης κατά την έναρξη και τη χρήση ενφουβιρίτιδης (ENF): Ανάλυση με βάση τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία στις δοκιμές *POWER* και *DUET*.*

	Αριθμός μεταλλάξεων κατά την έναρξη <sup>a</sup>				DRV FC κατά την έναρξη <sup>β</sup>			
	Όλα τα εύρη	0-2	3	≥ 4	Όλα τα εύρη	≤ 10	10-40	> 40
Ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) %; n/N								
Όλοι οι ασθενείς	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
Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF <sup>γ</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF <sup>δ</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Αριθμός μεταλλάξεων από τη λίστα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση σε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V ή L89V)

<sup>β</sup> Πολλαπλάσια μεταβολή στην EC<sub>50</sub>

<sup>γ</sup> “Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που δεν είχαν λάβει ENF ή που έλαβαν ENF αλλά όχι για πρώτη φορά

<sup>δ</sup> “Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που έλαβαν ENF για πρώτη φορά

### Παιδιατρικοί ασθενείς

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως 17 ετών, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των Darunavir Krka d.d. 400 mg και 800 mg δισκία.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας 6 ετών έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg

Η **DELPHI** είναι μία ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II που αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε 80 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.2 για συστάσεις δοσολογίας ανά σωματικό βάρος). Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του HIV-1 RNA ιικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log<sub>10</sub> έναντι της έναρξης της θεραπείας.

Στη μελέτη, σε ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο διακοπής της θεραπείας λόγω δυσανεξίας στο πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης (π.χ. αποστροφή γεύσης) επιτράπηκε να μεταβούν στη μορφή του καψακίου. Από τους 44 ασθενείς που έλαβαν πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης, οι 27 μετέβησαν στη μορφή του

καψακίου των 100 mg και υπερέβησαν τη δόση ριτοναβίρης που βασίζονταν στο σωματικό βάρος χωρίς μεταβολές στην παρατηρηθείσα ασφάλεια.

DELPHI	
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη N=80
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	47,5% (38)
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την έναρξη <sup>β</sup>	147

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> Όσοι δεν ολοκλήρωσαν καταλογίζονται ως αποτυχία: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή ίση με 0.

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR λογοκριμένων παρατηρήσεων χωρίς ιολογική αποτυχία, 24 (30,0%) ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, από τους οποίους οι 17 (21,3%) ασθενείς υποτροπίασαν και οι 7 (8,8%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 3 έως < 6 ετών

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και προηγούμενη εμπειρία σε αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II, την **ARIEL**. Οι ασθενείς έλαβαν δοσολογικό σχήμα βασιζόμενο στο σωματικό βάρος δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς που ζύγιζαν 10 kg έως < 15 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 25/3 mg/kg δύο φορές ημερησίως και οι ασθενείς που ζύγιζαν 15 kg έως < 20 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 375/50 mg δύο φορές ημερησίως. Την εβδομάδα 48, η ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο στο πλάσμα < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml, αξιολογήθηκε σε 16 παιδιατρικούς ασθενείς 15 kg έως < 20 kg και σε 5 παιδιατρικούς ασθενείς 10 kg έως < 15 kg που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.2 για συστάσεις δοσολογίας με βάση το σωματικό βάρος).

ARIEL		
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη /ριτοναβίρη	
	10 kg έως < 15 kg N=5	15 kg έως < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	4	4
Μέση μεταβολή του αριθμού κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	16	241

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> NC=F

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 15 kg και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

#### Κύηση και μετά τον τοκετό

Οι δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές ημερησίως ή 800/100 mg μία φορά ημερησίως) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκαν σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν συνέβη στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τον τοκετό. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας των δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες με λοίμωξη HIV-1 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).



## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 από ότι σε υγιή άτομα. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε σύγκριση με τα υγιή άτομα μπορεί να εξηγηθεί από τις υψηλότερες συγκεντρώσεις αι-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

### Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης επιτυγχάνεται γενικώς εντός 2,5-4,0 ωρών.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα εφάπαξ δόσης δαρουναβίρης 600 mg χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε περίπου στο 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν σχεδόν μια 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από στόματος εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγείται χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι κατά 30% μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία δαρουναβίρης πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ριτοναβίρη και με τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

### Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ήταν  $88,1 \pm 59,0$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) και αυξήθηκε σε  $131 \pm 49,9$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές ημερησίως.

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) δεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από τα ένζυμα CYP του ηπατικού συστήματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφείλονταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι επέδειξαν δραστηριότητα η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δραστηριότητα της δαρουναβίρης κατά του αγρίου τύπου HIV.

### Αποβολή

Μετά από δόση 400/100 mg <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης μπορεί να ανευρεθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη.

Η ενδοφλέβια κάθαρση της δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη ως μονοθεραπεία και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg, έδειξε ότι οι βασισμένες στο βάρος χορηγούμενες δόσεις δαρουναβίρη/ριτοναβίρης είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι βασισμένες στο βάρος δοσολογίες είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες μία φορά ημερησίως σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L (βλ. παράγραφο 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη χορηγούμενες μία φορά ημερησίως σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι βασισμένες στο βάρος δοσολογίες είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και η προσομοίωση των εκθέσεων στη δαρουναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών από 3 έως < 18 ετών επιβεβαίωσαν τις εκθέσεις στη δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες και επέτρεψαν τον προσδιορισμό των βασισμένων στο βάρος δοσολογικών σχημάτων δαρουναβίρη/ριτοναβίρης μία φορά ημερησίως για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/L (βλ. παράγραφο 4.2).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V και L89V

### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV (n=12, ηλικία  $\geq$  65 ετών) (βλ. παράγραφο 4.4). Ωστόσο, ήταν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) σε γυναίκες με λοίμωξη HIV εν συγκρίσει με άνδρες. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σημαντική.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με <sup>14</sup>C-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμετάβλητο.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30-60 ml/min, n=20) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές ημερησίως, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα ατόμων με ήπια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=8) και μετρίου βαθμού (Κατηγορία B κατά Child-Pugh, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών ατόμων. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου κατά 55% (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) και 100% (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης δεν είναι γνωστή και κατά συνέπεια η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, λόγω αύξησης του μη δεσμευμένου κλάσματος της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο κύησης (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Τρίτο τρίμηνο κύησης (n=12)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

<sup>a</sup> n=11 για AUC<sub>12h</sub>

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά ημερησίως ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο κύησης (n=17)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο κύησης (n=15)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές ημερησίως κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> και C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και κατά 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες ενδο-ατομικές τιμές  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  και  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  και  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί σε εκθέσεις έως και τα κλινικά επίπεδα έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία, σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες επιδράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τροφικά, τα όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία μεταβλητή αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

Παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενοτοπιών, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακιώδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση της επίδρασης στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενη ως μονοθεραπεία. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα-στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία τοξικότητας στη μητέρα. Αντιθέτως, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα ( $AUC - 0,5$  φορές) από αυτά του ανθρώπου στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια επίπεδα δόσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια με τη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ούτε σε ποντικούς όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά με τη συνιστώμενη κλινική δόση στον άνθρωπο. Κατά την αξιολόγηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με τη ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίασαν αντανακλαστική ανταπόκριση την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να είναι δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23-26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι σε ενήλικες αρουραίους μετά από χορήγηση συγκρίσιμων δόσεων σε mg/kg μεταξύ των ηλικιών 5 και 11 ημερών. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της μη ωρίμανσης των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση δαρουναβίρης 1.000 mg/kg (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως την ημέρα 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το προφίλ τοξικότητας ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, η δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντικούς και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντικούς και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων στα αρσενικά και στα θηλυκά και των δύο ειδών. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντικούς ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρούνται ότι έχουν περιορισμένη σχέση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και αύξηση την αποβολή της θυρεοειδικής ορμόνης, τα οποία προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασματα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν μεγαλύτερες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντικούς) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίους), σε σχέση με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Μετά από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνης του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν μεταβολές στους νεφρούς ποντικών (νέφρωση) και αρουραίων (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών περιλαμβανομένων της αναστροφής μετάλλαξης βακτηριδίων (AMES), της χρωμοσωμικής εκτροπής με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και της *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε ποντικούς.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

*Πυρήνας δισκίου:*

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου  
Πυριτιωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη λεπτού υμενίου:*

Πολυβινυλαλκοόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Τάλκης (E553b)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη (HDPE) με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από PP με αφυγραντικό:

- 30 δισκία: 1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 60 δισκία: 2 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 90 δισκία: 3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων,
- 180 δισκία: 6 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/005

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/006

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/007

180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/17/1248/008

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/002 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/003 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/004 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Krka d.d. 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ** για φιάλη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/002 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/003 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/004 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/005 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/006 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/007 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/008 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ** για φιάλη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/005 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/006 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/007 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/008 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/009 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/010 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Krka d.d. 800 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ** για φιάλη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1248/009 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1248/010 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Darunavir Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d.
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Krka d.d.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Darunavir Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Darunavir Krka d.d.?**

Το Darunavir Krka d.d. περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το Darunavir Krka d.d. είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το Darunavir Krka d.d. δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε παθήσεις που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

**Ποια είναι η χρήση του?**

Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών (ηλικίας 3 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 κιλά) οι οποίοι έχουν προσβληθεί από HIV και

- οι οποίοι δεν έχουν χρησιμοποιήσει αντιρετροϊκά φάρμακα κατά το παρελθόν.
- σε ορισμένους ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει αντιρετροϊκά φάρμακα κατά το παρελθόν (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας).

Το Darunavir Krka d.d. πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλων φαρμάκων κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

**Μην πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος/η για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.



**Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**  
Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμάστε και/ή για να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για την αντιμετώπιση στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς Μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της ερσιβόδους όλυρας όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργοβίνη</i>	για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση
<i>Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του HIV ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Darunavir Krka d.d.
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για την αντιμετώπιση της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλδεναφίλη</i>	για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσουν να αποτραπεί η συγκόλληση των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας που προκαλείται από οπιοειδή
<i>Δαποξετίνη</i>	για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου

Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d..

Το Darunavir Krka d.d. δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την

αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες παθήσεις που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπανίως ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μετρίου βαθμού) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγχετε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά ισχύει σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε **προβλήματα με το ήπαρ σας** στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας πάθηση πριν αποφασίσει για το εάν μπορείτε να πάρετε το Darunavir Krka d.d..
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και κατευθύνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για την αναζήτηση της απαραίτητης αγωγής.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων λοιμώξεων).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (καταστροφή του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Σημεία οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, οι πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και η δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Το Darunavir Krka d.d. έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία, παρακαλείσθε όπως συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Krka d.d..

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το δισκίο Darunavir Krka d.d. 400 ή 800 χιλιοστόγραμμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Krka d.d.**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το Darunavir Krka d.d.. Αυτά αναφέρονται παραπάνω υπό τον τίτλο «Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:»

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το Darunavir Krka d.d. μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το Darunavir Krka d.d. με κομπισιστάτη ή με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία των άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό να ενημερώνετε πάντα τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι επιδράσεις του Darunavir Krka d.d. μπορεί να μειωθούν εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουΐναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι επιδράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν παίρνετε το Darunavir Krka d.d.. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή πάθηση) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική δράση τους ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υψηλών επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των

φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.

- *Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων βηταμεθαζόνης, βουδεσονίδης, φλουτικαζόνης, μομεταζόνης, πρεδνιζόνης, τριαμσινολόνης.* Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αλλεργιών, του άσθματος, των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, των φλεγμονωδών καταστάσεων του δέρματος, των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται συνήθως από στόματος, εισπνέονται, ενίονται ή εφαρμόζονται στο δέρμα. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση των παραπάνω πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και υπό στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για την αντιμετώπιση του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ελονοσίας)
- *Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (για την αντιμετώπιση του καρκίνου)
- *Σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για την αντιμετώπιση μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- *Γκλεκκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη* (για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C)
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για την αντιμετώπιση ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει καθώς είτε η θεραπευτική δράση τους ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Darunavir Krka d.d. μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ισχυρή και άμεσης δράσης ενέσιμο παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές διαδικασίες)
- *Διγοξίνη* (για την αντιμετώπιση ορισμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη, ταδαλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για την αντιμετώπιση λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιούχα)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων τύπων νευρικού πόνου)
- *Κολχικίνη* (για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς Μεσογειακού πυρετού)
- *Μποσεντάνη* (για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών καταστάσεων)
- *Μεφορμίνη* (για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που παίρνετε.

**Το Darunavir Krka d.d. με τροφή και ποτό**

Βλ. παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.».

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το Darunavir Krka d.d. με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες με λοίμωξη HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας τόσο της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος όσο και των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην χειρίζεστε μηχανήματα ή μην οδηγείτε εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Darunavir Krka d.d..

## **3. Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε να παίρνετε το Darunavir Krka d.d. και την κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματά η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα δισκία Darunavir Krka d.d. των 400 και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.

Το προϊόν αυτό διατίθεται μόνο ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και επομένως δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία ολόκληρα, για παράδειγμα μικρά παιδιά. Για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξακριβώνεται η διαθεσιμότητα περισσότερο κατάλληλων μορφών που περιέχουν δαρουναβίρη.

### **Δόση για ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η συνήθης δόση του Darunavir Krka d.d. είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε το Darunavir Krka d.d. κάθε ημέρα και πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και μαζί με τροφή. Το Darunavir Krka d.d. δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν από τη λήψη του Darunavir Krka d.d. και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό. Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε τη λήψη του Darunavir Krka d.d. και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Πάρτε δύο δισκία των 400 χιλιοστόγραμμα την ίδια ώρα ή ένα δισκίο των 800 χιλιοστόγραμμα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. πάντα μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

- Πάρτε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Darunavir Krka d.d. και την κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.

**Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ίσως να χρειαστείτε μια διαφορετική δόση Darunavir Krka d.d. η οποία δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 400 ή 800 χιλιοστόγραμμα. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Krka d.d..

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ή

- 600 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλείσθε όπως συζητήσετε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη, και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και τα οποία δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

- Η συνήθης δόση του Darunavir Krka d.d. είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη, και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και τα οποία έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα.

Ή

- 600 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλείσθε όπως συζητήσετε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

**Οδηγίες για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη, και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά**

- Πάρτε 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. πάντα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης.
- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Πάρτε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Darunavir Krka d.d. και τη ριτοναβίρη ή την κομπισιστάτη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Krka d.d. από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

Εάν το διαπιστώσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Να τα παίρνετε πάντα μαζί με κομπισσιτάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το διαπιστώσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης**

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

### **Μην σταματήσετε τη λήψη Darunavir Krka d.d. χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθάνεστε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε τη λήψη του Darunavir Krka d.d.. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της HIV θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το Darunavir Krka d.d.. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν γίνεται χρήση σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μετρίου βαθμού. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να αποτελεί σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή για το εάν πρέπει να διακοπεί το Darunavir Krka d.d..

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακός πόνος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη, νύστα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πόνος στο στήθος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, αίσθημα τρυπήματος σαν από καρφίτσες και βελόνες, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, μύτη που αιμορραγεί, ερεθισμός λαιμού
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καούρα, τάση για έμετο (αναγούλα), ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ή υπερβολική διέλευση ούρων, μερικές φορές κατά τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή στα μάτια), έκζεμα, υπερβολική εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί σε εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, πρήξιμο των κάτω άκρων εξαιτίας κατακράτησης, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, μη φυσιολογικά όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αυξημένα ηωσινόφιλα (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, στους νεφρούς ή στους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επίχριστη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή σε χημικούς ελέγχους. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτές. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το Darunavir Krka d.d.. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών



χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Krka d.d.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Darunavir Krka d.d.

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ή 800 mg δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, πυριτιωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου) και στεατικό μαγνήσιο (E470b) στον πυρήνα του δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) στην επικάλυψη του δισκίου.

### Εμφάνιση του Darunavir Krka d.d. και περιεχόμενα της συσκευασίας

*Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία):*

Χρώματος υποκίτρινου καστανού, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία), με εγχάρακτη την ένδειξη S1 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 17 x 8,5 mm.

*Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία):*

Χρώματος καστανέρυθρου, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία), με εγχάρακτη την ένδειξη S3 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 20 x 10 mm.

Το Darunavir Krka d.d. 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε φιάλες που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (6 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) σε κουτί.

Το Darunavir Krka d.d. 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε φιάλες που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

## **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **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: +30 210 0101613

### **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**

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

**Κύπρος**  
ΚΙ.ΡΑ. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Darunavir Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d.
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Krka d.d.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Darunavir Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Darunavir Krka d.d.?**

Το Darunavir Krka d.d. περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το Darunavir Krka d.d. είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το Darunavir Krka d.d. δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε παθήσεις που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

**Ποια είναι η χρήση του?**

Το Darunavir Krka d.d. χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 κιλών οι οποίοι έχουν προσβληθεί από HIV και έχουν ήδη χρησιμοποιήσει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Το Darunavir Krka d.d. πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και άλλων φαρμάκων κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

**Μην πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος/η για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

**Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμάστε και/ή για να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για την αντιμετώπιση στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς Μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργοβίνη</i>	για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβασατίνη, σιμβασατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση
<i>Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του HIV ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Darunavir Krka d.d.
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για την αντιμετώπιση της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλδεναφίλη</i>	για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσουν να αποτραπεί η συγκόλληση των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας που προκαλείται από οπιοειδή
<i>Δαποξετίνη</i>	για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου

Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Krka d.d..

Το Darunavir Krka d.d. δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδώσετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες παθήσεις που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπανίως ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλείσθε όπως επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Darunavir Krka d.d. και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μετρίου βαθμού) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγχετε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά ισχύει σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε **προβλήματα με το ήπαρ σας** στο παρελθόν, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας πάθηση πριν αποφασίσει για το εάν μπορείτε να πάρετε το Darunavir Krka d.d..
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού, που βοηθούν τον οργανισμό να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και κατευθύνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για την αναζήτηση της απαραίτητης αγωγής.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων λοιμώξεων).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (καταστροφή του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση οινοπνευματωδών, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της πάθησης. Σημεία οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, οι πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και η δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Το Darunavir Krka d.d. έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία, παρακαλείσθε όπως συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Krka d.d..

## Παιδιά και έφηβοι

Το Darunavir Krka d.d. δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 15 κιλά.

## Άλλα φάρμακα και Darunavir Krka d.d.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το Darunavir Krka d.d.. Αυτά αναφέρονται παραπάνω υπό τον τίτλο «Μην συνδυάζετε το Darunavir Krka d.d. με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:»

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το Darunavir Krka d.d. μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το Darunavir Krka d.d. με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία των άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό να ενημερώνετε πάντα τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι επιδράσεις του Darunavir Krka d.d. μπορεί να μειωθούν εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουΐναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι επιδράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν παίρνετε το Darunavir Krka d.d.. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή πάθηση) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική δράση τους ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Το Darunavir Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υψηλών επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων βηταμεθαζόνης, βουδεσονίδης, φλουτικαζόνης, μομεταζόνης, πρεδνιζόνης, τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αλλεργιών, του άσθματος, των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, των

φλεγμονωδών καταστάσεων του δέρματος, των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται συνήθως από στόματος, εισπνέονται, ενίονται ή εφαρμόζονται στο δέρμα. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση των παραπάνω πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και υπό στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.

- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη* (φάρμακα για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για την αντιμετώπιση του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ελονοσίας)
- *Δασατινίμη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (για την αντιμετώπιση του καρκίνου)
- *Σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για την αντιμετώπιση μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- *Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη* (για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C)
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει καθώς είτε η θεραπευτική δράση τους ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Darunavir Krka d.d. μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαινανύλη* (ισχυρή και άμεσης δράσης ενέσιμο παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές διαδικασίες)
- *Διγοξίνη* (για την αντιμετώπιση ορισμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη, ταδαλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερατραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για την αντιμετώπιση λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιούχα)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων τύπων νευρικού πόνου)
- *Κολχικίνη* (για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς Μεσογειακού πυρετού)
- *Μποσεντάνη* (για την αντιμετώπιση της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως *ένεση, ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που παίρνετε.

### **Το Darunavir Krka d.d. με τροφή και ποτό**

Βλ. παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.».

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το Darunavir Krka d.d. με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.



Συνιστάται οι γυναίκες με λοίμωξη HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας τόσο της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος όσο και των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην χειρίζεστε μηχανήματα ή μην οδηγείτε εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Darunavir Krka d.d..

### **3. Πώς να πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε να παίρνετε το Darunavir Krka d.d. και τη ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματά η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα Darunavir Krka d.d. 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Η περιεκτικότητα αυτή δεν είναι κατάλληλη για δοσολογίες κάτω των 600 mg. Δεν είναι δυνατή η χορήγηση όλων των παιδιατρικών δοσολογιών με αυτό το προϊόν. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες δισκίου και άλλες μορφές δαρουναβίρης.

### **Δόση για ενήλικες οι οποίοι δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση του Darunavir Krka d.d. που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 600 χιλιοστόγραμμα. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Krka d.d..

### **Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Η

- 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. (2 δισκία Darunavir Krka d.d. που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα ή 1 δισκίο Darunavir Krka d.d. που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Τα δισκία Darunavir Krka d.d. 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα.

Παρακαλείσθε όπως συζητήσετε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Το Darunavir Krka d.d. δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τη ριτοναβίρη.
- Το πρωί, πάρτε ένα δισκίο Darunavir Krka d.d. των 600 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, πάρτε ένα δισκίο Darunavir Krka d.d. των 600 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Πάρτε το Darunavir Krka d.d. μαζί με τροφή. Το Darunavir Krka d.d. δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά και τα οποία δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση της μιας φοράς την ημέρα βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλ. τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Krka d.d. και για το πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Η δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 15 κιλά και τα οποία έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλ. τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Krka d.d. μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα..Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Krka d.d. και για το πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία μικρότερων περιεκτικοτήτων ώστε να διαμορφωθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα δισκία Darunavir Krka d.d. είναι κατάλληλα για το παιδί.

**Χορήγηση δόσης δύο φορές την ημέρα**

Σωματικό βάρος	Μία δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

\* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή μεγαλύτερα τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει εάν μπορεί να γίνει χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα με Darunavir Krka d.d. 800 χιλιοστόγραμμα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 600 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Krka d.d..

**Χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα**

Σωματικό βάρος	Η δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Οδηγίες για παιδιά**

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να παίρνει το Darunavir Krka d.d. μαζί με ριτοναβίρη. Το Darunavir Krka d.d. δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τη ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να παίρνει τις κατάλληλες δόσεις Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν το Darunavir Krka d.d. έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να παίρνει το Darunavir Krka d.d. μαζί με τροφή. Το Darunavir Krka d.d. δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Krka d.d. από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Krka d.d.**

Εάν το διαπιστώσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τη δόση που ξεχάσατε. Να τα παίρνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το διαπιστώσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης**

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση Darunavir Krka d.d. και ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

#### **Μην σταματήσετε τη λήψη Darunavir Krka d.d. χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθάνεστε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθάνεστε καλύτερα, μην σταματήσετε τη λήψη του Darunavir Krka d.d.. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της HIV θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το Darunavir Krka d.d.. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας,

σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν γίνεται χρήση σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μετρίου βαθμού. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να αποτελεί σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή για το εάν πρέπει να διακοπεί το Darunavir Krka d.d..

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακός πόνος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη, νύστα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πόνος στο στήθος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, αίσθημα τρυπήματος σαν από καρφίτσες και βελόνες, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, μύτη που αιμορραγεί, ερεθισμός λαιμού
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καούρα, τάση για έμετο (αναγούλα), ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ή υπερβολική διέλυση ούρων, μερικές φορές κατά τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή στα μάτια), έκζεμα, υπερβολική εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί σε εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, πρήξιμο των κάτω άκρων εξαιτίας κατακράτησης, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, διόγκωση των μαστών
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, μη φυσιολογικά όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αυξημένα ηωσινόφιλα (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, στους νεφρούς ή στους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επίχριστη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος

- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή σε χημικούς ελέγχους. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτές. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το Darunavir Krka d.d.. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Krka d.d.**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Darunavir Krka d.d.**

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου) και στεατικό μαγνήσιο (E470b) στον πυρήνα του δισκίου και πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) στην επικάλυψη του δισκίου.

#### **Εμφάνιση του Darunavir Krka d.d. και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) χρώματος καστανοπορτοκαλί, ωοειδή, αμφίκυρτα με εγχάρκτη την ένδειξη S2 στη μια πλευρά. Διάσταση δισκίου: 19,5 x 10 mm.

Το Darunavir Krka d.d. διατίθεται σε φιάλες που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1 φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (6 φιάλες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann - Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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 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

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 0101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

#### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

#### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

#### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

#### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

#### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

#### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

#### **Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

#### **Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.