

**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka 400 mg filmtabletta

Darunavir Krka 800 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Darunavir Krka 400 mg filmtabletta:

400 mg darunavir filmtablettánként.

Darunavir Krka 800 mg filmtabletta:

800 mg darunavir filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Darunavir Krka 400 mg filmtabletta:

Sárgásbarna, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán S1 jelöléssel ellátva. A tablett mérete: 17 × 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmtabletta:

Barnászörös, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán S3 jelöléssel ellátva. A tablett mérete: 20 × 10 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Darunavir Krka alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adva és más antiretrovirális szerekkel kombinálva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött betegek kezelésére javallott.

A Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tablett a megfelelő adagolás biztosítására alkalmazható HIV-1 fertőzött felnőtt és 3 éves korú és legalább 40 kg testtömegű gyermekek esetén, akik:

- antiretrovirális kezelésben még nem részesültek (lásd 4.2 pont).
- antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV RAM ók) nélküli betegek, amennyiben a HIV-1 RNS értéke kevesebb mint 100 000 kópia/ml és CD4+sejtszám legalább  $100 \times 10^6$  sejt/l. A darunavir-kezelés megkezdését megelőző döntéshez az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek ilyen csoportjában a genotípus vizsgálata szükséges (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elindítania. A darunavir-kezelés elkezdése után a betegeket fel kell világosítani arról, hogy az egészségügyi szakemberrel történt egyeztetés nélkül ne változtassák meg az adagot, az adagolás formáját és ne hagyják abba a kezelést.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző ellenjavallatai és javaslati lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirrel fokozzák-e (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

#### Adagolás

A darunavirt mindig orálisan, alacsony dóziszú ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért a ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a darunavir-kezelés megkezdése előtt.

Ez a készítmény csak filmtabletta formában áll rendelkezésre, ezért nem alkalmas olyan betegek, pl. kisgyermekek számára, akik nem képesek az egész tablettát lenyelni. Az ilyen betegek esetében ellenőrizni kell, hogy elérhető-e egy számukra alkalmasabb gyógyszerformájú darunavir-tartalmú készítmény.

#### *Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek*

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tablettá napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható.

#### *Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek*

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV RAM-ók\*) nélküli alacsonyabb, mint 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékű, valamint legalább  $100 \times 10^6$  sejt/l CD4+ sejtszámú (lásd 4.1 pont) felnőtt betegek kezelésére alkalmazható napi egyszer 800 mg naponta egyszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tablettá napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható.
- Antiretrovirális kezelésben már részesült minden más beteg esetén, illetve ha a HIV-1 genotípus vizsgálat nem végezhető el, a javasolt adagolás napi kétszeri 600 mg, napi kétszeri 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve. Lásd a Darunavir Krka 600 mg tablettá alkalmazási előírásában.

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

#### *Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek és serdülők (3 – 17 éves és legalább 40 kilogrammos)*

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirrel együtt, táplálékkal bevéve.

#### *Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek és serdülők (3 – 17 éves és legalább 40 kilogrammos)*

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV RAM-ók\*) nélküli alacsonyabb, mint 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékű, valamint legalább  $100 \times 10^6$  sejt/l CD4+ sejtszámú (lásd 4.1 pont) felnőtt betegek kezelésére alkalmazható napi egyszer 800 mg naponta egyszer 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tablettá napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható. A darunavirrel alkalmazható más farmakokinetikai hatásfokozó dózisének nem állapították meg 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében.
- Antiretrovirális kezelésben már részesült minden más beteg esetén, illetve ha a HIV-1 genotípus vizsgálat nem végezhető el, a javasolt adagolás napi kétszeri 600 mg, napi kétszeri 100 mg ritonavirrel és táplálékkal együtt bevéve.

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

#### *Kihagyott adagra vonatkozó ajánlások*

Ha a beteg a szokásos időtől számított 12 órán belül elfelejtette bevenni a darunavir és/vagy ritonavir napi egyszeri adagját, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt darunavir és ritonavir adag étellel együtt történő minél előbbi bevitelével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 12 óra telt el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ez a ritonavir jelenlétében mért darunavir plazma felezési idő alapján ajánlott, a javasolt adagolási intervallum kb. 24 óra.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Ebben a populációban kevés információ áll rendelkezésre és ezért a darunavirt ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A darunavir a máj útján metabolizálódik. Enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott az adagmódosítás, de az ilyen betegeknél a darunavirt óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása súlyos májkárosodásban a darunavir-expozíció emelkedését és a biztonságosság csökkenését eredményezheti, ezért a darunavirt súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Nincs szükség a darunavir/ritonavir adagjának módosítására károsodott veseműködésű betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A darunavirt nem szabad 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetén alkalmazni (lásd 4.4 és 5.3 pont).

#### *Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek és serdülők (3 – 17 éves és legalább 40 kilogrammos)*

A javasolt adagolási rend naponta egyszer 800 mg darunavir, naponta egyszer 100 mg ritonavirrel kiegészítve, étellel bevéve.

#### *Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek és serdülők (3 – 17 éves és legalább 40 kilogrammos)*

Antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciával kapcsolatos mutációk (DRV-RAM-ók\*) nélküli betegeknél, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejtszám  $\geq 100 \times 10^6$  sejt/l volt, a javasolt adagolás naponta egyszer 800 mg darunavir, naponta egyszer 100 mg ritonavirrel kiegészítve, étellel bevéve.

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

Gyermekek részére szolgáló adagolási ajánlásokat lásd a Darunavir Krka 600 mg tabletták alkalmazási előírásában. A darunavirrel együtt alkalmazandó kobicisztát dózisát ebben a betegcsoportban nem állapították meg.

#### *Terhesség és a szülést követő időszak*

Nem szükséges a darunavir/ritonavir dózis módosítása a terhesség és a szülést követő időszak alatt. Ezért a darunavir/ritonavirt a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

A terhesség alatti 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ezért a darunavir/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a darunavir/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.4 és 4.6 pont). A darunavir/ritonavir megfontolható alternatívaként.

### Az alkalmazás módja

A betegeket utasítani kell arra, hogy a darunavirt az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt az étkezés befejezését követő 30 percen belül vegyék be. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir-expozíciót (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium).

Tekintettel a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációinak várható csökkenésére és a terápiás hatás potenciális megszűnésére, az alábbi gyógyszerek bármelyikével történő egyidejű kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirrel, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirre érvényes:

- A lopinavir/ritonavir kombinált készítmény (lásd 4.5 pont).
- Az erős CYP3A4-induktor rifampicin és közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények. Az egyidejű alkalmazás várhatóan csökkenti a darunavir, ritonavir és kobicisztát plazmakoncentrációját, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozik, és nem a ritonavirrel, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir. Ellenjavallt az erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, mivel csökkenhet a kobicisztát és a darunavir plazmakoncentrációja és ez a darunavir terápiás hatásának elvesztését eredményezheti. Erős CYP3A-induktorok közé tartozik például: karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az akár ritonavirrel, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir gátolja azoknak a hatóanyagoknak az eliminációját, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, ami az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek emelkedett expozícióját eredményezi. Ezért az olyan gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, amelyeknél az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, ellenjavallt (az akár ritonavirrel, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra érvényes). Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik például:

- alfuzozsin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- asztemizol, terfenadin
- kolhicin, amikor beszűkült vese- és/vagy májműködésű betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont)
- ergot alkaloid származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- ciszaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurazidon, pimoqid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont)
- triazolám, orálisan alkalmazott midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámra vonatkozó figyelmeztetést lásd 4.5 pontban),
- szildenafil – pulmonális artériás hipertónia kezeléseként alkalmazva, avanafil
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont).
- dabigatran, ticagrelor (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Javasolt a virológiai válaszreakció rendszeres értékelése. Virológiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia vizsgálatot kell végezni.

A darunavirt mindig szájon át, kobicisztáttal vagy kis dózisu ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval, és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni (lásd 5.2 pont). Ezért a darunavir-kezelés elkezdése előtt az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir alkalmazási előírását el kell olvasni.

A ritonavir adagjának a 4.2 pontban javasolt dózisonál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját. A kobicisztát vagy ritonavir dózisának megváltoztatása nem javasolt.

A darunavir elsősorban  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

#### Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

A napi egyszeri Darunavir Krka kobicisztáttal vagy alacsony dózisu ritonavirral kombinációban nem adható antiretrovirális kezelésben már részesült betegeknek egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (DRV-RAM-ók) esetén vagy ha a HIV-1 RNS értéke  $\geq 100\,000$  kópia/ml vagy ha a CD4+sejtszám  $< 100 \times 10^6$  sejt/l (lásd 4.2 pont). Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttér-kezelés (Optimised Background Regimen; OBR) nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Korlátozott adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A darunavir nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.3 pont).

#### Terhesség

A darunavir/ritonavirt a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat. Elővigyázatosság szükséges azoknál a terhes betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan más gyógyszerek adására is szükség van, amelyek tovább csökkenthetik a darunavir-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A második és harmadik trimeszter alatti, napi egyszeri 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelésről kimutatták, hogy alacsony darunavir-expozíciót eredményez, és a  $C_{\min}$ -szint csökkenése megközelítőleg 90%-os (lásd 5.2 pont). A kobicisztát-szint csökken, és feltehetőleg nem biztosít kielégítő hatásfokozást. A darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséget eredményezhet, valamint a HIV-fertőzés anyáról-gyermekre történő transzmissziójának fokozott kockázatával járhat. Ezért a darunavir/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a darunavir/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.6 pont). Az alacsony dózisu ritonavirral adott darunavir megfontolható alternatívaként.

#### Idős betegek

Mivel a darunavir alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében, ezért a darunavirt idősebb betegeken óvatosan kell alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb

előfordulását és az egyéb egyidejűleg alkalmazott terápiát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során (N = 3063) a betegek 0,4%-ánál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. A DRESS-t (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés) és Stevens-Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%), továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A darunavir adását azonnal meg kell szakítani, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek lehetnek többek között súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyálkahártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophilia.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik darunavir/ritonavir kombinációt és raltegravirt kaptak, mint olyan betegeknél, akik darunavir/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt darunavir nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

A darunavir molekula egy szulfonamid részt tartalmaz. A darunavirt óvatosan kell alkalmazni ismert szulfonamid-érzékenység esetén.

### Hepatotoxicitás

Gyógyszer-indukálta hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolytic hepatitis) jelentettek darunavir esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program (N = 3063) során darunavir/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-ánál jelentettek hepatitist. Előzetesen fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B vagy C fertőzést, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos vagy potenciálisan végzetes hepaticus nemkívánatos reakciók kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelés esetén, kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a kobicisztáttal vagy kis dózisu ritonavirrel kombinált darunavir-kezelés elkezdése előtt, és a betegeket a kezelés során monitorozni kell. Az AST/ALT-értékek gyakoribb ellenőrzése megfontolandó az egyidejűleg krónikus hepatitisben vagy cirrhosisban is szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, főképpen a kobicisztáttal vagy kis dózisu ritonavirrel kombinált darunavir-kezelés első néhány hónapjában.

Ha a kobicisztáttal vagy kis dózisu ritonavirrel kombinált darunavir-kezelést alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve fokozódására utaló tünet (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia) jelentkezik, akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

### Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

#### *Májkárosodás*

A darunavir biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeken nem vizsgálták, ezért a darunavir adása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a darunavirt óvatosan kell alkalmazni enyhe és közepes fokú májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különös elővigyázatosságra vagy a darunavir/ritonavir dózis módosítására. Mivel a darunavir és a ritonavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók lennének. Ezért nincs szükség különösebb elővigyázatossági intézkedésekre vagy dózismódosításokra ezen betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízis-

kezelésben részesülő betegeknel nem vizsgálták, ezért ezeknel a betegeknel nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat (lásd 4.2 pont).

A kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciónak gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. Ezt tekintetbe kell venni, ha a kobicisztátal együtt adott darunavirt olyan betegeknek adják, akiknel a számított kreatinin-clearance-et alkalmazzák az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisának módosítására (lásd 4.2 pont és kobicisztát alkalmazási előírása).

Jelenleg nincs elégséges mennyiségű adat annak meghatározására, hogy a tenofovir-dizoproxil és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a renalis mellékhatások nagyobb kockázatával jár-e, mint a tenofovir-dizoproxil kobicisztát nélkül tartalmazó kezelési rendké.

#### *Hemofiliás betegek*

Fokozott vérzékenység előfordulását jelentették, beleértve a spontán bőr haematomákat és a haemarthrosist is, A és B típusú hemofiliában szenvedő, proteáz-inhibitorral (PI) kezelt betegek. Néhány beteg kiegészítő kezelésként VIII-as faktort is kapott. A jelentett esetek több mint felében a PI kezelést folytatták, vagy újraindították a kezelés félbeszakítását követően. Ok-okozati összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

#### *Testtömeg és anyagcsere-paraméterek*

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Osteonecrosis

Bár az osteonecrosis etiológiájára nézve multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunzupressziót, a magasabb testtömeg indexet), előfordulását különösen előrehaladott HIV-betegség és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

#### Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladásos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunisták kórokozókkal szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Darunavir és alacsony dózisú ritonavir együttadása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster fellángolását figyelték meg.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

#### Gyógyszerkölcsönhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való



kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

#### *Farmakokinetikai hatásfokozó és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek*

A darunavirnek eltérő a kölcsönhatásprofilja, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirrel vagy kobicisztáttal fokozzák-e:

- A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A indukcióra: a darunavir/kobicisztát és az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és az egyidejű alkalmazása gyenge - közepesen erős CYP3A4-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont). A darunavir/ritonavir és darunavir/kobicisztát lopinavirral/ritonavirrel, rifampicinnel és közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
- A ritonavirrel ellentétben a kobicisztátnak nincs az enzimekre vagy a transzport proteinekre gyakorolt indukáló hatása (lásd 4.5 pont). A farmakológiai hatásfokozó ritonavirról kobicisztátra történő átállításkor a darunavir/kobicisztát-kezelés első két hete alatt elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha bármelyik egyidejűleg adott gyógyszer dózísát a farmakológiai hatásfokozóként adott ritonavir alkalmazás alatt emelték vagy módosították. Ezekben az esetekben az egyidejűleg adott gyógyszer adagjának csökkentésére lehet szükség.

Efavirenzet kombinációban adva darunavirral szuboptimális darunavir  $C_{min}$ -t eredményezhet. Ha az efavirenzet darunavir kombinációban alkalmazzák, a 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni. Lásd a Darunavir Krka 600 mg tabletták alkalmazási előírását (lásd 4.5 pont).

Életet veszélyeztető és fatális gyógyszerinterakciókat jelentettek kolhicinnel és a CYP3A-, illetve a P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegek esetén (P-gp; lásd 4.3 és 4.5 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A darunavir kölcsönhatásprofilja attól függően eltérő lehet, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakológiai hatásfokozóként. A darunavir és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén adott javaslatok ezért eltérőek lehetnek, attól függően, hogy a darunavir hatását ritonavirrel vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd 4.3 és 4.4 pont), és elővigyázatosság is szükséges a kezelés első időszaka alatt, ha a farmakológiai hatásfokozót ritonavirról kobicisztátra állítják át (lásd 4.4 pont).

##### **A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (ritonavir, mint farmakológiai hatásfokozó)**

A darunavirt és a ritonavirt a CYP3A metabolizálja. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek várhatóan növelik a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami ezen vegyületek, és ennek következtében a darunavir csökkent plazmakoncentrációját eredményezi, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia lehetséges kialakulásához vezethet (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az ellenjavallt CYP3A-induktorok közé tartozik a rifampicin, a közönséges orbáncfű és a lopinavir.

A darunavir és a ritonavir olyan, egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkentheti a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami a darunavir és a ritonavir emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti. Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, és elővigyázatosság indokolt, ezeket a kölcsönhatásokat az alábbi interakciós táblázat írja le (pl. indinavir, azol-típusú gombaellenes készítmények, mint például klotrimazol).

##### **A darunavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek (kobicisztát, mint farmakológiai hatásfokozó)**

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás ezért a darunavir szubterápiás plazma-expozícióját eredményezheti. A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir: a darunavir/kobicisztát egyidejű alkalmazása erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel (pl. közönséges orbáncfű, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin)

ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A darunavir/kobicisztát gyenge - közepesen erős CYP3A-induktorokkal (pl. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, flutikazon és boszentán) történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd az alábbi interakciós táblázatot).

Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásra vonatkozóan ugyanezek az ajánlások érvényesek, függetlenül attól, hogy a darunavir hatását ritonavirrel vagy kobicisztáttal fokozzák-e (lásd a fenti pontot).

#### **Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a ritonavirrel, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir**

A darunavir és a ritonavir a CYP3A, a CYP2D6 és a P-gp inhibitora. A darunavir/ritonavir együttadása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A és/vagy a CYP2D6 metabolizál vagy a P-gp transzportál, ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját okozhatja, ezáltal terápiás hatásuk és mellékhatásaik fokozódhatnak vagy elhúzódhatnak.

A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombináció nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index) (lásd 4.3 pont).

A ritonavir által kiváltott teljes farmakokinetikai hatásfokozódás kb. 14-szeres szisztémás darunavir-expozíciót eredményezett abban az esetben, ha az egyszeri 600 mg orális darunavir dózist naponta kétszer alkalmazott 100 mg ritonavirrel kombinálták. Ezért a darunavir csak farmakokinetikai hatásfokozóval adható együtt. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dóziszú ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2D6 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) együttadása ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek együttadása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti a terápiás hatásukat.

Bár a CYP2C8-ra kifejtett hatást csak *in vitro* vizsgálták, a darunavir, a ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C8 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon, repaglinid) együttadása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

A ritonavir gátolja a P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket, és ezen transzporterek szubsztrátjaival történő egyidejű alkalmazása ezeknek a vegyületeknek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, sztatinok és boszentán; lásd az alábbi interakciós táblázatot).

#### **Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir**

A ritonavirrel, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra vonatkozó ajánlások a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra is érvényesek, a CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátok tekintetében (lásd a fenti pontban bemutatott ellenjavallatokat és javaslatokat). A 150 mg kobicisztát 800 mg darunavirral együtt, naponta egyszer adva hasonló módon fokozza a darunavir farmakokinetikai paramétereit, mint a ritonavir (lásd 5.2 pont).

A ritonavirrel ellentétben a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeket. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

## **Interakciós táblázat**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az interakciós vizsgálatok egy részét (az alábbi táblázatban #-tel jelölve) a darunavir javasolt dóziséknél alacsonyabb dózissal vagy eltérő adagolási renddel végezték (lásd 4.2 pont). Ezért előfordulhat, hogy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre gyakorolt hatások túl alacsonyra lettek becsülve, és a klinikai biztonságosság monitorozása lehet indokolt.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként. Ezért a darunavirnek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén különböző javaslatok lehetnek, attól függően, hogy a vegyület hatását ritonavirrel vagy kobicisztáttal fokozzák-e. A táblázatban bemutatott interakciós vizsgálatokat a kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirrel nem végeztek. Ugyanazok az ajánlások érvényesek, kivéve, ha kifejezetten más kerül jelzésre. A kobicisztátra vonatkozó további információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

A darunavir/ritonavir és az antiretrovirális szerek és nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔), ha a 80-125%-os tartományba, (↓), ha az alá és (↑), ha a fölé esik (nincs adat „NA”).

Az alábbi táblázatban a specifikus farmakokinetikai hatásfokozó megnevezésre kerül, ha az ajánlások eltérőek. Amikor az ajánlások az alacsony dózissal ritonavirrel vagy kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott Darunavir Krka esetén azonosak, akkor a „hatásfokozóval kiegészített darunavir” kifejezés kerül alkalmazásra.

Az alábbi gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a Darunavir Krka-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttdadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

<b>INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK</b>		
<b>Gyógyszerek terápiás csoport szerint</b>	<b>Interakció Geometriai átlagarány (%)</b>	<b>Ajánlások az együttdadásra vonatkozóan</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK</b>		
<b>Integráz lánctranszfer gátlók</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációra gyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A hatásfokozóval kiegészített darunavir raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
<b>Nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</b>		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> NA didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorral kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett hatásfokozóval kiegészített darunavir adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.

Tenofovir-dizoproxil naponta 1 × 245 mg	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatása vesetubulusokban)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a tenofovir-dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha a tenofovir-dizoproxil dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Emtricitabin/tenofovir-alfenamid	Tenofovir-alfenamid ↔ Tenofovir ↑	A javasolt emtricitabin/tenofovir-alfenamid dózis 200/10 mg naponta egyszer, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirral alkalmazzák.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Sztavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített darunavirral.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha az emtricitabin vagy a lamivudin dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
<b>Nem nukleo(z)tíid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</b>		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A-gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A-indukcióból származóan)	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel szuboptimális darunavir C <sub>min</sub> -t eredményezhet. Ha az efavirenz darunavir/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600 mg/100 mg a darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavir adagmódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel.
<b>HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (további alacsony dózisú ritonavir együttadása nélkül) †</b>		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir: naponta 1 × 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.	Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
Indinavir naponta 2 × 800 mg	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  Indinavir: naponta 2 × 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800 mg/400 mg/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.	Indinavir és darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisének napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése.  A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
Szakvinavir naponta 2 × 1000 mg	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% szakvinavir AUC ↓ 6% szakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% szakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  Szakvinavir: naponta 2 × 1000 mg/100 mg szakvinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000 mg/400 mg/100 mg szakvinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 1000 mg szakvinavir kombinációjával.	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakvinavirral együtt alkalmazni. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
<b>HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dózisú ritonavirrel együtt) †</b>		

Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400 mg/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő adagjait még nem állapították meg. Ezért a hatásfokozóval kiegészített darunavir és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533 mg/133,3 mg	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> nem dózishoz igazított értékek alapján	
<b>CCR5 ANTAGONISTA</b>		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C <sub>min</sub> NA maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok adagja legyen naponta 2 × 150 mg, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirrel alkalmazzák egyidejűleg.
<b>α<sub>1</sub>-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA</b>		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a darunavir várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>ANAESTHETICUM</b>		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja a hatásfokozóval kiegészített darunavir.	A hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
<b>ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</b>		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmias szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmias szereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. A hatásfokozóval kiegészített darunavir és amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> NA digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásából származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített darunavir terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb adaggal kezdeni. A digoxin dózisát óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.
<b>ANTIBIOTIKUMOK</b>		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor darunavir/ritonavirrel kombinálták.	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített darunavirrel kombinálják.  A beszűkült veseműködésű betegeknél a klaritromicin esetén el kell olvasni az alkalmazási előírásban a javasolt adagolást.

	(↑ klaritromicin a CYP3A-gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	
<b>ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ</b>		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavirnek ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját, ami fokozott vérzési kockázatot eredményezhet. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek az antikoagulánsoknak az alkalmazása nem javasolt.
Dabigatrán Ticagrelor	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő együttes alkalmazás a dabigatrán vagy a ticagrelor expozíciójának jelentős növekedéséhez vezethet.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir dabigatránnal vagy ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  Más, olyan thrombocyt-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció.
Warfarin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációit.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint hatásfokozóval kiegészített darunavirrel kombinálják.
<b>ANTI-KONVULZÍV SZEREK</b>		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel. Ezeknek a gyógyszereknek darunavir/kobicisztáttal való alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A darunavir/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a darunavir/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknél figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és az adagját a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin adagjának 25 - 50%-os csökkentésére lehet szükség a darunavir/ritonavir kombináció mellett. A karbamazepin és a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klonazepám	Nem vizsgálták. Hatásfokozóval kiegészített darunavir és klonazepám együttadása növelheti a klonazepám koncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a hatásfokozóval kiegészített darunavirt klonazepámmal alkalmazzák együtt.
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
Paroxetin naponta egyszer 20 mg  Szertralin naponta egyszer 50 mg	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ szertralin AUC ↓ 49% szertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% szertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔	Ha antidepresszánsokat hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisének az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózistitrálása. Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil adagjait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített darunavir-kezelést kezdenek,

Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔  A darunavir/ritonavir kombinációval kapcsolatos adatokkal szemben a darunavir/kobicisztát emelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás).  A hatásfokozóval kiegészített darunavirnek ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.  A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
<b>ANTIDIABETIKUMOK</b>		
Metformin	Nem vizsgálták. Elméleti megfontolások alapján a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir várhatóan növeli a metformin plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	A beteg gondos monitorozása és a metformin dózisának módosítása javasolt a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt szedő betegeknél. (nem érvényes a ritonavirrel egyidejűleg alkalmazott darunavir esetén)
<b>ANTIEMETIKUMOK</b>		
Domperidon	Nem vizsgálták	A domperidon együttadása hatásfokozóval kiegészített darunavirral ellenjavallt.
<b>ANTIFUNGÁLIS SZEREK</b>		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációit. (CYP450 enzimek indukálása) A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirrel történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP450 enzimek gátlása)	A vorikonazol nem adható együtt a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itrakonazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás),	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. Ha egyidejű alkalmazásuk szükséges, az itrakonazol napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
Klotrimazol	Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációit. darunavir AUC <sub>24h</sub> -érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)	
<b>KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha hatásfokozóval kiegészített darunavir adása szükséges.



		Azoknál a betegeknél, akiknek beszűkült a vese- vagy májműködésük, a hatásfokozóval kiegészített darunavir és kolhicin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<b>MALÁRIAELLENES SZEREK</b>		
Artemeter/lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 adag: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemizinin AUC ↓ 18% dihydroartemizinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemizinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
<b>ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozzák, ami virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok adagjának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	A rifapentin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir kombinációja nem javasolt. A hatásfokozóval kiegészített darunavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin másnaponta 1 × 150 mg	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ NA rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit)  Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve darunavir/ritonavirrel (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombinációban másnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C <sub>max</sub> hasonló maradt. A napi egyszeri 150 mg-os referencia adaggal való összehasonlítás adatai hiányoznak.  (A rifabutin a CYP3A induktora és	A ritonavirrel egyidejűleg alkalmazott darunavir kombinációt kapó betegeknél a 300 mg/nap szokásos rifabutin adag 75%-os csökkentése (azaz másnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót. A darunavir/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a darunavir/ritonavir adagjának módosítását. Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.  A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir és rifabutin együttes adása nem javasolt.

	szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a darunavir/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másnaponta egyszer 150 mg).	
<b>DAGANATELLENES SZEREK</b>		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin  Everolimusz Irinotekán	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.  Az everolimusz vagy irinotekán és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK</b>		
Kvetiapin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapinnal-összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).
Perfenazin Riszperidon Tioridazin  Lurazidon Pimozid Szertindol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás )	A hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazáskor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség.  A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>B-BLOKKOLÓK</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek a $\beta$ -blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir $\beta$ -blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A $\beta$ -blokkolók alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
<b>KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel egyidejűleg alkalmazzák.
<b>KORTIKOSZTEROIDOK</b>		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta $2 \times 100$ mg ritonavir kapszula mellett intranasálisan 50 $\mu$ g flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinsic	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadása olyan kortikoszteroidokkal, amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak (pl. flutikazon-propionát vagy más inhalációs vagy nasalis kortikoszteroidok) megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kifejlődésének kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is. CYP3A

	<p>kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranasalis flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert. Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják együtt, ami csökkent szérumszintet eredményez.</p>	<p>útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttadás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. intranasalis vagy inhalációs beklometazon.</p>
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel.
<b>ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációit. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir és boszentán együttes adása nem javasolt.
<b>HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK</b>		
<b>NS3-4A proteáztgátlók</b>		
Elbasvir/grazoprevir	A hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A- és OATP1B-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Boceprevir naponta 3 × 800 mg	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Nem ajánlott a hatásfokozóval kiegészített darunavir és boceprevir egyidejű alkalmazása.
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a glekaprevir /pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.
Szimeprevir	szimeprevir AUC ↑ 159% szimeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% szimeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔ Ebben az interakciós vizsgálatban a szimeprevir dózisa 50 mg volt, amikor	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és szimeprevir egyidejű alkalmazása nem javasolt.

	egyidejűleg alkalmazták a darunavir/ritonavir kombinációval, szemben az önmagában adott szimeprevir terápiás csoportban adott 150 mg-os adaggal.	
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir vagy farmakológiai hatásfokozói plazmakoncentrációit. (CYP450-indukció)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet ( <i>Hypericum perforatum</i> ) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már alkalmaz közönséges orbáncfűvet, annak szedését le kell állítani, és a vírusszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
<b>HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK</b>		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-szeres atorvasztatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-szeres <sup>#</sup> # darunavir/ritonavir  atorvasztatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvasztatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvasztatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> darunavir/kobicisztát 800/150 mg kombinációval	Amennyiben az atorvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os adagjával ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dózisát.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravasztatin C <sub>min</sub> NA pravasztatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rozuvasztatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval  rozuvasztatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rozuvasztatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rozuvasztatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> darunavir/kobicisztát 800/150 mg kombinációval	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
<b>EGYÉB LIPIDSZINET MÓDOSÍTÓ SZEREK</b>		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A-gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható

	#darunavir C <sub>max</sub> ↔	H <sub>2</sub> -receptor antagonistákkal együtt.
<b>IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK</b>		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz  Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor.  Az everolimusz és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
<b>INHALÁLT BÉTA-AGONISTÁK</b>		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációit.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE</b>		
Metadon egyedi adag, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24% Ezzel szemben darunavir/kobicisztát emelheti a metadon plazmakoncentrációit (lásd kobicisztát alkalmazási előírása).	A metadon adagját nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik hatásfokozóval kiegészített darunavirrel. Azonban a metadon adag módosítására lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8 mg/2 mg – 16 mg/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> NA naloxon C <sub>max</sub> ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin adagjának módosítására valószínűleg nincs szükség, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir megnövelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha ezeket a fájdalomcsillapítókat hatásfokozóval kiegészített darunavirral alkalmazzák együtt.
<b>ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
Drospirenon Etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	drospirenon AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> etinilösztadiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> etinilösztadiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinilösztadiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> darunavir/kobicisztát kombinációval	Az esetleges hiperkalémia miatt a drospirenon tartalmú készítmények és darunavir együttes alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilösztadiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilösztadiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> darunavir/ritonavir kombinációval	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknek az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
<b>OPIÁT-ANTAGONISTÁK</b>		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és naloxegol együttadása ellenjavallt.
<b>5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)</b>		

Erectilis dysfunctio kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban <sup>#</sup> hasonló szisztémás sildenafilfil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg sildenafilfil önmagában, vagy ha egyszeri 25 mg sildenafilfil darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és a hatásfokozóval kiegészített darunavir kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunctio kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel egyidejűleg sildenafilfil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg sildenafilfilnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnál pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.
Pulmonális artériás hypertonia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil	Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott sildenafilfil vagy tadalafil egyidejű alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirrel növelheti a sildenafilfil és tadalafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavirrel egyidejűleg, a pulmonális artériás hypertonia kezelésére alkalmazott sildenafilfil biztonságos és hatáshozható dózisát nem határozták meg. A sildenafilfillal összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotonia, elhúzódo erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott sildenafilfil egyidejű adása hatásfokozóval kiegészített darunavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott tadalafil egyidejű adása a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel nem javasolt.
<b>PROTONPUMPA GÁTLÓK</b>		
Omeprazol naponta 1 × 20 mg	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.
<b>SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK</b>		
Buspiron Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zoldipem  Midazolám ( <i>per os</i> adott) Triazolám	Nem vizsgálták. A szedatívumokat/hypnoticumokat nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját.  Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.  Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen adag kerül beadásra.  A hatásfokozóval kiegészített darunavir triazolámmal vagy <i>per os</i> midazolámmal történő együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE</b>		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és

		dapoxetin együttadása ellenjavallt.
<b>UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK</b>		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozására, a fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

# Vizsgálatokat végeztek a darunavir javasolt dózisánál alacsonyabb dózissal vagy különböző adagolási rendekkel (lásd 4.2 pont Adagolás).

† A darunavir és 100 mg ritonavir kombináció más HIV proteáz-inhibitorokkal (pl. [fosz]amprenavir, nelfinavir és tipranavir) való együttadásának hatásosságát és biztonságosságát HIV-betegeken nem állapították meg. A jelenlegi kezelési irányelvek szerint proteáz-inhibitorokkal történő kettős kezelés általában nem ajánlott.

‡ Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil fumaráttal

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

Általános szabályként, amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról dönt terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, következményesen csökkentve a HIV-fertőzés vertikális transzmissziójának kockázatát újszülöttbe, figyelembe kell venni mind az állatkísérletekből származó adatokat, mind a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat.

Terhes nőknél nem végeztek darunavirrel a terhesség kimenetelére vonatkozó, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A darunavir és alacsony dózisu ritonavir kombináció terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha a potenciális előny meghaladja a potenciális kockázatot.

A terhesség alatti 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont), ami a terápiás sikertelenség fokozott kockázatával és a HIV gyermekekre történő átvitelének fokozott kockázatával járhat. Ezért a darunavir/kobicisztát-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és egy alternatív kezelési rendre kell átállni azoknál a nőknél, akik a darunavir/kobicisztát-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.4 pont).

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir tejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása toxicitást eredményezett. A Darunavir Krka-kezelésben részesülő anyákat fel kell világosítani arról, hogy a HIV vírus transzmissziójának és a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetsége miatt semmilyen körülmények között nem szabad szoptatniuk.

##### Termékenység

Nincsenek humán adatok a darunavir fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. A darunavir-kezelés patkányokon nem hatott sem a párzásra, sem a fertilitásra (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A darunavir kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a Darunavir Krka és kobicisztát vagy alacsony dózisu ritonavir kombinációt tartalmazó kezelése során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésakor (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

## A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program során (N = 2613, előzőleg már kezelt beteg, akiknél a terápiát naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir adásával kezdték) a betegek 51,3%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A betegek teljes átlagos kezelési időtartama 95,3 hét volt. A klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán jelentések alapján a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányás voltak. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, myocardialis infarctus, immunrekonstitúciós gyulladással szindróma, thrombocytopenia, osteonecrosis, hasmenés, hepatitis és láz voltak.

A 96-hetes elemzés alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, melyet gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger enyhe formában jelentkezett. A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir-kezelést átlagosan 162,5 hétig kapó, korábban kezelésben nem részesült betegek adatainak 192-hetes elemzésekor nem azonosítottak új biztonságossági tényezőt.

A darunavirrel/kobicisztáttal végzett fázis III GS US-216-130 klinikai vizsgálatban (N = 313, korábban még nem kezelt és korábban már kezelt vizsgálati alany) a betegek 66,5%-a észlelt legalább egy mellékhatást. A kezelés átlagos időtartama 58,4 hét volt. A leggyakoribb, jelentett mellékhatás a hasmenés (28%), a hányinger (23%) és a bőrkiütés volt (16%). Súlyos mellékhatások a diabetes mellitus, (gyógyszer) túlérzékenység, immun-rekonstitúciós gyulladással szindróma, bőrkiütés és hányás.

A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

## A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategória szerint csoportosítva vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

*A darunavir/ritonavir mellett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások*

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladással szindróma, (gyógyszer) túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-



	csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulinrezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett szérumszén-dioxid-érték
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmotlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlan álmok, rémálom, csökkent libido
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertonia, kipirulás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérumszén-dioxid-érték, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis aphtosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérumszén-dioxid-érték, böfögés, oralis dysaesthesia
ritka	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz
nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett szérumbilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus és viszkető bőrkiütést is), pruritus

nem gyakori	angioedema, generalizált bőrkiütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema, hyperhydrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
ritka	DRESS, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthemás pustulosis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérumszintű kreatinin-foszforináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérumszintű kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria
ritka	csökkent kreatinin clearance
<i>A neki szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis

*A darunavir/kobicisztát mellett megfigyelt mellékhatások felnőttek esetében*

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	(gyógyszer) túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, hasi fájdalom, haspuffadás, dyspepsia, flatulencia, emelkedett hasnyálmirigy enzimek
nem gyakori	akut pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett májenzimek
nem gyakori	hepatitis*, cytolyticus hepatitis*
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	

nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus, viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	angiooedema, pruritus, urticaria
ritka	gyógyszer okozta reakció eosinophyliával és szisztémás tünetekkel*, Stevens-Johnson szindróma*
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis*, akut generalizált exanthemás pustulosis*
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	myalgia
nem gyakori	osteonecrosis*
<i>A nemí szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia*
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	emelkedett szérumszintű kreatinin

\* ezeket a gyógyszer okozta mellékhatásokat a darunavir/kobicisztáttal végzett klinikai vizsgálatban nem jelentették, hanem a darunavir/ritonavir kezeléssel összefüggésben jelezték, és előfordulásuk darunavir/kobicisztáttal összefüggésben is várható.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Bőrkiütés*

A klinikai vizsgálatok során a bőrkiütés leginkább enyhe-közepes formában jelentkezett, gyakran a kezelés első négy hetében, és az adagolást folytatva elmúlt. Súlyos bőrreakció esetén lásd a figyelmeztetést a 4.4 pontban. Egy, a naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinált napi egyszeri 800 mg darunavirt értékelő egykaros vizsgálatban a betegek 2,2%-a hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt.

A korábban kezelésben részesült betegeknél alkalmazott raltegravir klinikai fejlesztési programja alatt a bőrkiütést, függetlenül a kiváltó októl, a darunavir/ritonavir + raltegravir kezelésekkel összefüggésben gyakrabban figyelték meg, mint azokkal a kezelésekkel, amelyek darunavir/ritonavirt raltegravir nélkül vagy raltegravirt darunavir/ritonavir nélkül tartalmaztak. A vizsgálat által gyógyszerrel összefüggőnek minősített bőrkiütés azonos arányban fordult elő. A bőrkiütés expozíció arányos előfordulása (minden kiváltó ok) 100-betegévenként (patient-years; PYR) 10,9, 4,2 és 3,8 volt, a gyógyszerrel összefüggő előfordulás 100-betegévenként 2,4, 1,1 és 2,3 volt. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

#### *Anyagcsere-paraméterek*

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

#### *Vázizomrendszeri rendellenességek*

Emelkedett CPK aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, főként az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeken, előrehaladott HIV-betegség vagy tartós kombinációs antiretrovirális terápia (CART) esetén. Gyakorisága ismeretlen (lásd 4.4 pont).

#### *Immun-rekonstitúciós gyulladásozó szindróma*

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken az antiretrovirális kombinációs terápia (CART)

megkezdésekor gyulladásoos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális oportunistá fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

#### *Vérzés hemofiliás betegeknél*

Antiretrovirális proteáz-inhibitorokkal kezelt hemofiliás betegeknél fokozott spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A biztonságosság értékelése gyermekeken három II. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adatok 48-hetes elemzésén alapul. Az alábbi betegpopulációkat értékelték (lásd 5.1 pont):

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6-17 éves és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta kétszer darunavir tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 – < 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 részvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket, aki naponta kétszer darunavir belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12-17 éves és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta egyszer darunavir tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezeknél a gyermekeknél a biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez.

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### *Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek*

Naponta 2 × 600 mg darunavir és 100 mg ritonavir kombinációs kezelésben részesülő 1968, előzőleg már kezelt beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzamináz emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A darunavir és kobicisztát vagy alacsony dózisú ritonavir kombináció akut túlادagolására vonatkozóan kevés a humán tapasztalat. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri maximálisan 3200 mg darunavirt tartalmazó belsőleges oldatot, illetve ritonavirrel kombinálva, maximálisan 1600 mg darunavirt tartalmazó tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A darunavir-túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. A darunavir-túlادagolás kezelése az általános szupportív terápiát jelenti, beleértve a vitális jelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését

Mivel a darunavir nagymértékben kötődik a fehérjéhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hasznos lehet a hatóanyag jelentős mértékű eltávolítására.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE10

#### Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz enzim dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora ( $4,5 \times 10^{12}$  M  $K_D$ -érték). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

#### In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejti ki hatását az akut fertőzött T-sejt vonalakban, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjeiben és az emberi monocitákban/makrofágokban a medián  $EC_{50}$ -érték 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) közötti tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben 0,1-4,3 nM érték között változó  $EC_{50}$ -értékkel.

Ezek az  $EC_{50}$  koncentrációértékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87-100  $\mu$ M tartomány alatt vannak.

#### Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (> 3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációja mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott és darunavirrel szemben csökkent érzékenységet (23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirrel szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (*TITAN*-vizsgálat és *POWER* 1-, 2- és 3-, valamint a *DUET* 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a darunavir és az alacsony dóziszú ritonavir együttdadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation – RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

A kiindulási darunavir  $EC_{50}$ -értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10-szeres és egy magasabb, 40-szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az  $FC \leq 10$  kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, az  $FC > 10-40$  értékűek csökkent érzékenységek, míg az  $FC > 40$  értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

Naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó, a rebound miatt virológiai elégtelenséggel reagáló betegekből izolált vírusok közül azok, amelyek a kezelés elkezdésekor érzékenyek voltak a tipranavirra, az esetek túlnyomó többségében a kezelés után is érzékenyek maradtak a tipranavirral szemben.

Rezisztens HIV-vírus kifejlődésének legalacsonyabb arányát a kezelésben még nem részesült olyan betegeknél figyelték meg, akiket más antiretrovirális szerekkel kombinációban először kezelték darunavirrel.

Az alábbi táblázat az *ARTEMIS*, *ODIN* és *TITAN* vizsgálatokban a virológiai kudarc végpontban mutatja be a HIV-1 proteáz mutációk kifejlődését és a proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését.

	ARTEMIS 192. hét	ODIN 48. hét		TITAN 48. hét
	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 343	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 294	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg N = 296	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg N = 298
Elégtelen virológiai válaszreakció össz- száma <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rezisztensek (rebounders)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Szuppressziót soha el nem érő betegek	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont genotípusok, kifejlődő mutációk <sup>b</sup> a végponton, n/N				
Elsődleges (fő) PI mutációk	0/43	1/60	0/42	6/28
PI rezisztenciához kapcsolódó mutációk	4/43	7/60	4/42	10/28
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont fenotípusok, PI érzékenység elvesztése a végponton összehasonlítva a kiindulási értékkel, n/N				
PI (proteáz- inhibitor)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
szakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséig eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai kudarc) ellenőrzött algoritmus, a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml alapján, kivéve TITAN (HIV-1 RNS kevesebb mint 400 kópia/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

### Kereszt-rezisztencia

A darunavir FC 10–nél kevesebb volt a 3309 amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir és/vagy tipranavir iránt rezisztens klinikai izolátumok 90%-ában, arra utalva, hogy a legtöbb PI iránt rezisztens vírus érzékeny maradt darunavirrel szemben.

Az ARTEMIS-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más PI-kal szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

A GS-US-216-130-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más HIV proteáz-inhibitorokkal szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

### Klinikai eredmények

Egy ritonavirtól eltérő farmakokinetikai hatásfokozó darunavirra gyakorolt farmakokinetikai hatásfokozó hatását egy egészséges alanyokon végzett fázis I vizsgálatban értékelték, amelyben naponta egyszer 800 mg darunavirt adtak 100 mg ritonavirral vagy más farmakokinetikai hatásfokozóval. A darunavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak azzal, mint amikor ritonavirt adtak hatásfokozóként.

### Felnőtt betegek

Naponta egyszeri 800 mg darunavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeken

A naponta egyszer adott 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir hatásosságának bizonyítéka a randomizált, kontrollos, nyílt, III. fázisú, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegek körében végzett ARTEMIS-vizsgálat 192. heti adatainak analízisein alapul, összehasonlítva a naponta egyszer adott 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir és napi 800 mg/200 mg lopinavir/ritonavir (napi kétszeri vagy napi egyszeri sémában adva) kombinációval. Mindkét karon napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátból és napi egyszeri 200 mg emtricitabinból álló, fix háttérkezelést alkalmaztak.

Az alábbi táblázat az ARTEMIS-vizsgálat 48. és 96. heti analíziseinek hatásossági adatait mutatja:

ARTEMIS						
Eredmények	48. hét <sup>a</sup>			96. hét <sup>b</sup>		
	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 343	lopinavir/ ritonavir napi 800 mg/ 200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 343	lopinavir/ ritonavir napi 800 mg/ 200 mg N = 346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>c</sup> Összes beteg	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Kiindulási HIV-RNS érték < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Kiindulási HIV-RNS érték ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Kiindulási CD4+ sejtszám < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Kiindulási CD4+ sejtszám ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest (× 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> 48. heti analíziseken alapuló adatok

<sup>b</sup> 96. heti analíziseken alapuló adatok

<sup>c</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk

<sup>d</sup> A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

<sup>e</sup> A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A darunavir/ritonavir kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferiority) – melyet < 50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak – mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, nem inferioritási határon) a 48. heti analízisben. Ezeket az eredményeket megerősítették az ARTEMIS-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei. Ezek az eredmények fennmaradtak a 192. kezelési hétig az ARTEMIS vizsgálatban.

Naponta egyszer adott 800 mg darunavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken

Az **ODIN** egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatássági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	darunavir/ritonavir naponta 1 × 800 mg/100 mg + OBR N = 294	darunavir/ritonavir naponta 2 × 600 mg/100 mg + OBR N = 296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+ sejtszám kiindulási értéke (× 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel			
Típus B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Típus AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Típus C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

<sup>c</sup> Törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF és CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Az átlagok különbsége

<sup>e</sup> LOCF imputáció (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevétele)

A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem az ITT, sem az OP betegcsoportokban nem találtak rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kezeléshez képest.

A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt nem szabad alkalmazni az antiretrovirális kezelésben már részesült, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutációval rendelkező vagy HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű vagy CD4+sejtszám < 100 × 10<sup>6</sup> sejt/l betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkal kapcsolatban.

### Gyermekek és serdülők

*Antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 – < 18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermek és serdülők*

A **DIONE** nyílt, fázis II klinikai vizsgálat, melyben a darunavir farmakokinetikáját, biztonságosságát,



tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kis dózisu ritonavirrel, 12 olyan, antiretrovirális kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött gyermek és serdülő esetében, akiknek az életkora 12 – < 18 év és testtömegük legalább 40 kg volt. Ezek a betegek naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kaptak más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinálva. A virológiai választ a plazma HIV-1 RNS vírusterhelés kiindulási értékhez viszonyított, legalább 1,0 log<sub>10</sub> csökkenéseként határozták meg.

DIONE	
<i>Eredmények a 48. héten</i>	darunavir/ritonavir N = 12
HIV-1 RNA < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
CD4+ százalékos változása a kiindulási értékhez képest	14
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	221
a plazma vírusterhelés $\geq 1,0$ log <sub>10</sub> csökkenése a kiindulási értékhez képest	100%

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

További klinikai vizsgálati eredményeket az antiretrovirális kezelésben részesült felnőtt, gyermek és serdülő beteggel kapcsolatosan lásd a Darunavir Krka 600 mg tabletták alkalmazási előírásában.

#### *Terhesség és a szülést követő időszak*

Egy háttérkezeléssel kombinált darunavir/ritonavir (naponta kétszer 600 mg/100 mg vagy naponta egyszer 800 mg/100 mg) kezelést egy, a terhességük második és harmadik trimeszterében, valamint a szülést követő időszakban lévő, 36 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték (18 fő mindegyik karon). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt mindkét karon megmaradt. Nem fordult elő anyáról gyermekre történő transzmisszió a szülésig retrovírus-ellenes kezeléssel maradó 31 vizsgálati alanytól származó csecsemők esetében. A darunavir/ritonavir HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt új, klinikailag jelentős gyógyszerbiztonságossági eredmény (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait kobicisztáttal vagy ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegekben magasabb  $\alpha_1$ -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazma-koncentrációkhoz vezet.

A darunavirt döntően a CYP3A enzim metabolizálja. A kobicisztát és a ritonavir gátolja a CYP3A enzimet, ezáltal jelentősen emeli a darunavir plazmakoncentrációját.

A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

#### Felszívódás

A darunavir orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A darunavir maximális plazma koncentrációját kis dózisu ritonavir jelenlétében általában 2,5 – 4,0 órán belül éri el.

Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi 2 × 100 mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásfokozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi 2 × 100 mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.4 pont).

Táplálék nélkül bevéve, a darunavir relatív biohasznosulása kobicisztát vagy kis dózísú ritonavir jelenlétében alacsonyabb volt, mint táplálékkal együtt alkalmazva. Ezért a darunavir tablettát kobicisztáttal vagy ritonavirrel és táplálékkal együtt kell bevenni. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir expozíciót.

#### Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir megoszlási térfogata  $88,1 \pm 59,0$  l (átlag  $\pm$  SD) volt, míg naponta 2-szer 100 mg ritonavir jelenlétében  $131 \pm 49,9$  l (átlag  $\pm$  SD) értékre emelkedett.

#### Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a máj CYP enzimrendszere, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A  $^{14}\text{C}$ -vel jelzett darunavirrel egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban egyszeri 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az alapvegyületből származott. A darunavirnek legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi a tizedénél kevesebb aktivitással rendelkezett, mint a darunavir a vad típusú HIV ellen.

#### Elimináció

400 mg/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir/ritonavir dózis beadása után, a bevitt  $^{14}\text{C}$ -darunavir adagnak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir a bejuttatott adag sorrendben kb. 41,2%-át, illetve 7,7%-át tette ki a székletben, illetve a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra. Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-értéke 32,8 l/óra, míg alacsony ritonavir adag jelenlétében 5,9 l/óra.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Gyermekek és serdülők*

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6–17 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőknél azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott darunavir/ritonavir testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A naponta kétszer alkalmazott ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 14, már kezelésben részesült 3 – < 6 éves és legalább 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekeknek azt mutatta, hogy az alkalmazott testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A 12 antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 – < 18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermeknek és serdülőnek ritonavirrel kombináltan naponta egyszer adott darunavir farmakokinetikája azt mutatja, hogy a 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir naponta egyszeri dózisa olyan darunavir expozíciót eredményez, ami összevethető a naponta egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir dózist kapó felnőttekével. Ezért ugyanaz a napi dózis alkalmazható a kezelésben már részesült, 12 – < 18 éves, legalább 40 kg testtömegű, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ök)\* nélküli gyermekeknek és serdülőknél, akiknél a plazma HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejt szám  $\geq 100 \times 10^6$  sejt/l volt (lásd 4.2 pont).

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

A naponta egyszer, ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikai tulajdonságait 10, korábban már kezelt, 3 – < 6 éves, legalább 14 – < 20 kg-os gyermekgyógyászati betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a testtömeg alapján történő adagolás a naponta egyszer 800 mg/100 mg

darunavir/ritonavir dózist kapó felnőtteknél elért darunavir-expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett (lásd 4.2 pont). Emellett a darunavir-expozíció 3 – < 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél végzett farmakokinetikai modellezése és szimulációja megerősítette a klinikai vizsgálatokban megfigyelt darunavir-expozíciókat, és lehetővé tette a napi egyszeri darunavir/ritonavir adagolási rend legalább 15 kg-os testtömegű, olyan gyermekgyógyászati betegeknél történő, testtömegben alapuló meghatározását, akik akár korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapó, akár korábban retrovírus-ellenes kezelést kapó gyermekgyógyászati betegek, és akiknek nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik\*, valamint akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám  $\geq 100 \times 10^6$  sejt/l (lásd 4.2 pont).

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

#### *Idősek*

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a 18-75 éves betegek és a HIV-fertőzött 65 éves vagy idősebb (n = 12) betegek esetében (lásd 4.4 pont). 65 év feletti betegekre vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

#### *Nem*

A populációs farmakokinetikai analízis valamivel magasabb (16,8%-kal) darunavir expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiakon. A különbség klinikailag nem jelentős.

#### *Vesekárosodás*

<sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

Bár a darunavirt nem vizsgálták károsodott veseműködésű betegeken, a populációs farmakokinetikai analízis szerint a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg naponta kétszer) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepes (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeken hasonló volt, mint egészséges önkéntesekben. A szabad darunavir koncentrációk azonban kb. 55%-kal (Child-Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a darunavirt óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodás hatását a darunavir farmakokinetikájára eddig nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

#### *Terhesség és a szülést követő időszak*

A retrovírus ellenes kezelési rend részeként szedett, naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir bevétele utáni össz-darunavir- és össz-ritonavir-expozíció általánosságban alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban. Ugyanakkor a nem kötött (azaz aktív) darunavir esetén, a nem kötött darunavir frakció szülést követő időszakhoz viszonyított, terhesség alatti növekedése miatt a farmakokinetikai paraméterek kevésbé csökkentek a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban.

<b>Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztérére, a terhesség harmadik trimesztérére, valamint a szülést követő időszak alatt.</b>			
<b>Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)</b>	<b>A terhesség második trimesztérére (n = 12)<sup>a</sup></b>	<b>A terhesség harmadik trimesztérére (n = 12)</b>	<b>Postpartum (6-12. hét) (n = 12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.óra/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

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

<sup>b</sup> Kivéve a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alatti C<sub>min</sub>-értékeket, n = 10 postpartum esetén

<b>Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.</b>			
<b>Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)</b>	<b>A terhesség második trimesztere (n = 17)</b>	<b>A terhesség harmadik trimesztere (n = 15)</b>	<b>Postpartum (6-12. hét) (n = 16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	1248 ± 542	7310 ± 1704
AUC <sub>12h</sub> , ng.óra/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

<sup>a</sup> n = 12 a postpartum, n = 15 a második trimeszter és n = 14 a harmadik trimeszter esetén

A terhesség második trimesztere alatt naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 28%-kal, 26%-kal és 26%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 18%-kal és 16%-kal alacsonyabbak, illetve 2%-kal magasabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség második trimesztere alatt naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 33%-kal, 31%-kal és 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 29%-kal, 32%-kal és 50%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség alatti napi egyszeri 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez. A terhesség második trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub> átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub> átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a C<sub>min</sub>-szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimidukció következménye (lásd alább).

<b>Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/150 mg darunavir/kobicisztát alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.</b>			
<b>Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)</b>	<b>A terhesség második trimesztere (n = 7)</b>	<b>A terhesség harmadik trimesztere (n = 6)</b>	<b>Postpartum (6-12. hét) (n = 6)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C <sub>min</sub> , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásközvetítéséhez vezet. A terhesség második trimesztere alatt a kobicisztát C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt a kobicisztát C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végeztek toxicitási vizsgálatokat a terápiás expozíciót elérő, önmagában adott darunavir

adagokkal egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirrel kombinálva patkányokon és kutyákon.

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelés csak korlátozott hatást okozott. Rágcsálókban a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véralvadási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de limitált mértékű csökkenés mutatkozott a vörösvértest-számmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális trombolasztin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocytá hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányokban a darunavir ritonavirrel való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrózisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányokon). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózisnak megfelelő expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os adagja és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párázást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában, illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló adagok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt, mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszer metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri adagban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyelttel.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavirt 3 éves kor alatti gyermekeknek nem szabad adni.

A darunavir karcinogén potenciálját értékelték orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi adagokat adtak egereknek, ill. 50, 150 és 500 mg/kg-os adagokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeiben. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat jegyeztek fel. A darunavir adása egerben vagy patkányban nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágcsálókban megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorok jelentőségét emberek esetén korlátozottan tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkányban a hepatikus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon megnövekedett eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy neoplazmákra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált adagokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC-érték alapján) az embereknél az ajánlott terápiás adagoknál megfigyelthez képest 0,4–0,7-szeres (egerben), ill. 0,7–1-szeres (patkányban) volt.

Veseelváltozásokat figyeltek meg egerben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően.

Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban, beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

*Tabletta mag:*

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszpovidon  
Hidroxi-propilcellulóz  
Vízmentes, koloid, szilícium-dioxid  
Szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes, koloid, szilícium-dioxid)  
Magnézium-sztearát (E470b)

*Filmbevonat:*

Poli(vinil-alkohol)  
Makrogol  
Titán-dioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Sárga vas-oxid (E172) – *csak a 400 mg-os filmtablettában*  
Vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Az első felbontást követő tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

*400 mg-os filmtabletta:*

HDPE-tartály, gyermekbiztonsági záras, garanciazáras, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó PP kupakkal ellátva:

- 30 tablettát: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 60 tablettát: 2 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 90 tablettát: 3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 180 tablettát: 6 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály

*800 mg-os filmtabletta:*

HDPE-tartály, gyermekbiztonsági záras, garanciazáras, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó PP kupakkal ellátva:

- 30 tableta: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 60 tableta: 2 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály

Nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

*40 mg-os filmtabletta:*

- 30 filmtabletta: EU/1/17/1249/001
- 60 filmtabletta: EU/1/17/1249/002
- 90 filmtabletta: EU/1/17/1249/003
- 180 filmtabletta: EU/1/17/1249/004

*800 mg-os filmtabletta:*

- 30 filmtabletta: EU/1/17/1249/009
- 60 filmtabletta: EU/1/17/1249/010

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 26.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka 600 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg darunavir filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Narancsos-barna, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán S2 jelöléssel ellátva. A tabletták mérete: 19,5 × 10 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Darunavir Krka alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adva és más antiretrovirális szerekkel kombinálva humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

A Darunavir Krka 600 mg tabletták a megfelelő adagolás biztosítására alkalmazható (lásd 4.2 pont):

- HIV-1 fertőzés kezelésére antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegeknél, beleértve a számos különböző kezelésben részesülteket.
- HIV-1 fertőzés kezelésére gyermekeknél 3 éves kortól és legalább 15 testtömeg-kilogrammtól.

Annak eldöntéséhez, hogy darunavir és alacsony dóziszú ritonavir kombinációs kezelést kezdenek-e, figyelembe kell venni, hogy a beteg korábban milyen kezeléseket részesült, és hogy a különböző hatóanyagok milyen jellegű mutációkat okoznak. A genotípus vagy fenotípus vizsgálata (ha van rá lehetőség) és a korábban alkalmazott kezelések meghatározóak a darunavir-kezelés alkalmazásánál (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elindítania. A darunavir-kezelés elkezdése után a betegeket fel kell világosítani arról, hogy az egészségügyi szakemberrel történt egyeztetés nélkül ne változtassák meg az adagot, az adagolás formáját és ne hagyják abba a kezelést.

#### Adagolás

A darunavirt mindig orálisan, alacsony dóziszú ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért a ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a darunavir-kezelés megkezdése előtt.

A Darunavir Krka 600 mg filmtablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. Ez a hatáserősség nem alkalmas 600 mg alatti dózisok biztosítására. Ezzel a készítménnyel nem biztosítható minden gyermekgyógyászati adagolás. A darunavir más hatáserősségű tablettákban vagy gyógyszerformákban is elérhető.



*Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek*

Az ajánlott adagolási séma naponta kétszer 600 mg, napi kétszer 100 mg ritonavirral és táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka 600 mg tablettá alkalmazható naponta kétszeri 600 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható.

*Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek*

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknek szóló adagolási ajánlásokat lásd a Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tablettá alkalmazási előírásában.

*Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek és serdülők (3–17 éves és legalább 15 kg-os)*

A darunavir és a ritonavir testtömegén alapuló adagját gyermekgyógyászati betegeknél az alábbi táblázat mutatja.

<b>Javasolt adagolás a korábban darunavirral és ritonavirral<sup>a</sup> még nem kezelt gyermekgyógyászati (3–17 éves) betegeknél</b>	
<b>Testtömeg (kg)</b>	<b>Adag (naponta egyszer, étellel együtt)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer

<sup>a</sup> ritonavir felsőleges oldat: 80 mg/ml

*Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek és serdülők (3–17 éves és legalább 15 kg-os)*

A ritonavirral szedett, napi kétszeri darunavir általában étellel történő bevétele javasolt.

Az étellel együtt bevett, ritonavirral szedett, napi egyszeri darunavir adagolási rend alkalmazható azoknál a betegeknél, akik korábban már kaptak antiretrovirális gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik (DRV-RAM-ók)\*, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám ≥ 100 × 10<sup>6</sup> sejt/l.

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

A darunavir és alacsony dóziszú ritonavir gyermekek számára ajánlott adagja a testtömegén alapul és nem haladhatja meg a felnőttnek ajánlott adagot (600 mg/100 mg naponta kétszer vagy 800 mg/100 mg naponta egyszer).

<b>Darunavir és ritonavir<sup>a</sup> ajánlott adagja kezelésben már részesült gyermekeknek és serdülőknek (3–17 éves)</b>		
<b>Testtömeg (kg)</b>	<b>Adag (naponta egyszer, étellel együtt)</b>	<b>Adag (naponta kétszer, étellel együtt)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	375 mg darunavir/50 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	450 mg darunavir/60 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta kétszer

<sup>a</sup> ritonavir felsőleges oldat: 80 mg/ml

A retrovírus-ellenes kezelést már kapott gyermekgyógyászati betegeknél a HIV genotípus vizsgálata javasolt. Ugyanakkor, ha a HIV genotípus vizsgálat nem lehetséges, napi egyszeri darunavir/ritonavir adagolási rend javasolt a korábban HIV proteáz inhibitor nem kapott gyermekgyógyászati betegeknél, és napi kétszeri adagolási rend javasolt a korábban HIV proteáz inhibitor már kapott betegeknél.

*Kihagyott adagra vonatkozó ajánlások*

Ha a beteg a szokásos időtől számított 6 órán belül elfelejteti bevenni a darunavir és/vagy a ritonavir adagját, utasítani kell, hogy ezt pótolja az előírt darunavir és ritonavir adag étellel együtt történő minél előbbi bevitelével. Ha a szokásos bevételi időt követően több mint 6 óra telik el, a kihagyott dózist a beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ez azért ajánlott, mert ritonavir jelenlétében a darunavir plazma felezési ideje 15 óra, és a javasolt

adagolási intervallum kb. 12 óra.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Ebben a populációban kevés információ áll rendelkezésre és ezért a darunavirt ebben a korcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A darunavir a máj útján metabolizálódik. Enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott az adagmódosítás, de az ilyen betegeknél a darunavirt óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. Alkalmazása súlyos májkárosodásban a darunavir-expozíció emelkedését és a biztonságosság csökkenését eredményezheti, ezért a darunavirt súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Nincs szükség az adag módosítására károsodott veseműködésű betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A darunavir/ritonavirt nem szabad adni 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ebben a populációban az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható (lásd 5.1 pont).

A darunavir/ritonavirt nem szabad adni 3 éves kor alatt biztonságossági megfontolások miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A darunavir és a ritonavir testtömegben alapuló adagolási rendjét a fenti táblázat tartalmazza.

#### *Terhesség és a szülést követő időszak*

Nem szükséges a darunavir/ritonavir dózis módosítása a terhesség és a szülést követő időszak alatt. Ezért a darunavir/ritonavirt a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

### Az alkalmazás módja

A betegeket utasítani kell arra, hogy a darunavirt az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt az étkezés befejezését követő 30 percen belül vegyék be. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir-expozíciót (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium).

Darunavir és egyidejűleg adott, alacsony dóziszú ritonavir kombinációja rifampicinnel (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás lopinavir/ritonavir kombinált készítménnyel (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel (lásd 4.5 pont).

A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombináció együttes adása olyan hatóanyagokkal, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezet. Ezek a hatóanyagok az alábbiak lehetnek pl.:

- alfuzoszin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin

- asztemizol, terfenadin
- kolhicin, amikor beszűkült vese- és/vagy májműködésű betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont)
- ergot alkaloid származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- ciszaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurazidon, pimozid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont)
- triazolám, orálisan alkalmazott midazolám (a parenterálisan alkalmazott midazolámra vonatkozó figyelmeztetést lásd 4.5 pontban)
- szildenafil – pulmonális artériás hypertonia kezeléseként alkalmazva, avanafil
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont)
- dabigatran, ticagrelor (lásd 4.5 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Javasolt a virológiai válaszreakció rendszeres értékelése. Virologiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia vizsgálatot kell végezni.

A darunavirt mindig szájon át kell adni alacsony dózisu ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerrel kombinálva (lásd 5.2 pont). A darunavir-kezelés megkezdése előtt a ritonavir Alkalmazási előírását el kell olvasni.

A ritonavir adagjának a 4.2 pontban javasolt dózisonál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját, ezért nem ajánlott. A ritonavir dózisével való eltérés nem javasolt.

A darunavir elsősorban  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

#### Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

A napi egyszeri Darunavir Krka kobicisztáttal vagy kis dózisu ritonavirrel kombinálva nem adható antiretrovirális kezelésben már részesült betegeknél, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (DRV-RAM-ók) esetén vagy ha a HIV-1 RNS értéke  $\geq 100\ 000$  kópia/ml vagy ha a CD4+ sejtszám  $< 100 \times 10^6$  sejt/l (lásd 4.2 pont). Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttér-kezelés (Optimised Background Regimen; OBR) nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a betegcsoportban. Korlátozott adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegeknél kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A darunavir nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2 és 5.3 pont).

#### Terhesség

A darunavir/ritonavirt a terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előnyök meghaladják a potenciális kockázatokat. Elővigyázatosság szükséges azoknál a terhes betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan más gyógyszerek adására is szükség van, amelyek tovább csökkenthetik a darunavir-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont).

## Idős betegek

Mivel a darunavir alkalmazásával kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében, ezért a darunavirt idősebb betegeken óvatosan kell alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását és az egyéb egyidejűleg alkalmazott terápiát (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során (N = 3063) a betegek 0,4%-ánál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. A DRESS-t (eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütés) és Stevens-Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%), továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A darunavir adását azonnal meg kell szakítani, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek lehetnek többek között súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyálkahártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophilia.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik darunavir/ritonavir kombinációt és raltegravirt kaptak, mint olyan betegeknél, akik darunavir/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt darunavir nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

A darunavir molekula egy szulfonamid részt tartalmaz. A darunavirt óvatosan kell alkalmazni ismert szulfonamid-érzékenység esetén.

## Hepatotoxicitás

Gyógyszer-indukálta hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolytic hepatitis) jelentettek darunavir esetén. A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program (N = 3063) során darunavir/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-ánál jelentettek hepatitist. Előzetesen fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B vagy C fertőzést, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos vagy potenciálisan végzetes hepaticus nemkívánatos reakciók kockázata. Egyidejű hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a darunavir/ritonavir kombinációs kezelés előtt, és a betegeket a kezelés során monitorozni kell. Az AST/ALT-értékek gyakoribb ellenőrzése megfontolandó az egyidejűleg krónikus hepatitisben vagy cirrhosisban is szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, főképpen a darunavir/ritonavir kombinációs kezelés első néhány hónapjában.

Ha a darunavir/ritonavir kombinációt alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve fokozódására utaló tünet (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia) jelentkezik, akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy abbahagyását.

## Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

### *Májkárosodás*

A darunavir biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben szenvedő betegeken nem vizsgálták, ezért a darunavir adása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a darunavirt óvatosan kell alkalmazni enyhe és közepes fokú májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különös elővigyázatosságra vagy a

darunavir/ritonavir dózis módosítására. Mivel a darunavir és a ritonavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolíthatók lennének. Ezért nincs szükség különösebb elővigyázatossági intézkedésekre vagy dózismódosításokra ezen betegek körében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### *Hemofiliás betegek*

Fokozott vérzékenység előfordulását jelentették, beleértve a spontán bőr haematomákat és a haemarthrosist is, A és B típusú hemofiliában szenvedő, proteáz-inhibitorral (PI) kezelt betegeken. Néhány beteg kiegészítő kezelésként VIII-as faktort is kapott. A jelentett esetek több mint felében a PI kezelést folytatták, vagy újraindították a kezelés félbeszakítását követően. Ok-okozati összefüggést feltételeznek, bár a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

#### *Testtömeg és anyagcsere-paraméterek*

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Osteonecrosis

Bár az osteonecrosis etiológiájára nézve multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunzuppressziót, a magasabb testtömeg indexet), előfordulását különösen előrehaladott HIV-betegség és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

#### Immun-rekonstitúciós gyulladáso szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeken a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladáso reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunistá kórokozókka szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Darunavir és alacsony dózisu ritonavir együttadása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster fellángolását figyeltek meg.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

#### Gyógyszerkölcsonhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

Efavirenzet naponta egyszer kombinációban adva hatásfokozóval kiegészített darunavirral szuboptimális darunavir  $C_{min}$ -t eredményezhet. Ha az efavirenzet darunavirral alkalmazzák, a 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Életet veszélyeztető és fatális gyógyszerinterakciókat jelentettek kolhicinnel és a CYP3A-, illetve a

P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegek esetén (P-gp; lásd 4.3 és 4.5 pont).

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

##### **Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir**

A darunavir és a ritonavir a CYP3A, a CYP2D6 és a P-gp inhibitora. A darunavir és a ritonavir egyttadása olyan gyógyszerekkel, amelyeket elsősorban a CYP3A és/vagy a CYP2D6 metabolizál vagy a P-gp transzportál, ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációját okozhatja, ezáltal terápiás hatásuk és mellékhatásaik fokozódhatnak vagy elhúzódhatnak.

A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombináció nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index) (lásd 4.3 pont).

A ritonavir által kiváltott teljes farmakokinetikai hatásfokozódás kb. 14-szeres szisztémás darunavir expozíciót eredményezett abban az esetben, ha az egyszeri 600 mg orális darunavir dózist naponta kétszer alkalmazott 100 mg ritonavirral kombinálták. Ezért a Darunavir Krka kizárólag alacsony dóziszú ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval, adható együtt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dóziszú ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir és ritonavir egyttadása az elsődlegesen a CYP2D6 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerekkel (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir és ritonavir egyttadása az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerekkel ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti a terápiás hatásukat.

Bár a CYP2C8-ra kifejtett hatást csak *in vitro* vizsgálták, a darunavir, a ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C8 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon, repaglinid) egyttadása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti terápiás hatásukat.

A ritonavir gátolja a P-glikoprotein, OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket, és ezen transzporterek szubsztrátjaival történő egyidejű alkalmazása ezeknek a vegyületeknek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. dabigatrán-etexilát, digoxin, sztatinok és boszentán; lásd az alábbi interakciós táblázatot).

##### **A darunavir/ritonavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek**

A darunavir és a ritonavir a CYP3A útján metabolizálódik. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek, várhatóan emelni fogják a darunavir és a ritonavir clearance-ét, csökkent plazma darunavir és ritonavir koncentrációt eredményezve (pl. rifampicin, közöséges orbáncfü, lopinavir). A darunavir és ritonavir más CYP3A gátló gyógyszerekkel való egyttadása csökkentheti a darunavir és a ritonavir clearance-ét, ami emelkedett plazma darunavir- és ritonavir-koncentrációt eredményezhet (pl. indinavir, azol-típusú gombaellenes készítmények, mint például a klotrimazol). Ezeknek az interakcióknak a leírása megtalálható az alábbi interakciós táblázatban.

##### **Interakciós táblázat**

A darunavir/ritonavir és az antiretrovirális szerek és nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi táblázat tartalmazza. Minden egyes farmakokinetikai paraméterre vonatkozó nyíl iránya a geometriai átlagarány 90%-os megbízhatósági intervallumán alapul, és (↔), ha a 80-125%-os tartományba, (↓), ha az alá és (↑), ha a fölé esik (nincs adat "NA").

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek (lásd az alábbi táblázatban # -tel jelölve), ahol a darunavirt az ajánlottnál alacsonyabb dózisokban vagy eltérő adagolási sémával adták (lásd 4.2 pont, Adagolás). Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása.

Az alábbi gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a Darunavir Krka-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

<b>INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK</b>		
<b>Gyógyszerek terápiás csoport szerint</b>	<b>Interakció Geometriai átlagarány (%)</b>	<b>Ajánlások az együttadásra vonatkozóan</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK</b>		
<b>Integráz lánctranszfer gátlók</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott darunavir és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációra gyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
<b>Nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</b>		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> NA didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorra kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett darunavir/ritonavir kombináció adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir-dizoproxil naponta 1 × 245 mg	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és a tenofovir-dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Az emtricitabin/tenofovir-alafenamid javasolt dózisa 200/10 mg naponta egyszer, ha a darunavirt alacsony dózisú ritonavirrel adják.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Sztavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.

	darunavirrel.	
<b><i>Nem nukleo(z)tíid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i></b>		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A-gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A-indukcióból származóan)	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel szuboptimális darunavir C <sub>min</sub> -t eredményezhet. Ha az efavirenzet darunavir/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600 mg/100 mg a darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavir adagmódosítás nélkül adható együtt naponta kétszeradott 200 mg etravirinnel.
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül.
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel.
<b><i>HIV proteáz-inhibitorok PI-k) (további alacsony dózisú ritonavir együttadása nélkül) †</i></b>		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir: naponta 1 × 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.	Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel.
Indinavir naponta 2 × 800 mg	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44%	Indinavir és darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisának napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése.



	#darunavir C <sub>↑</sub> 11% Indinavir: naponta 2 × 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800 mg/400 mg/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.	
Szakvinavir naponta 2 × 1000 mg	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% szakvinavir AUC ↓ 6% szakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% szakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6% Szakvinavir: naponta 2x 1000 mg/100 mg szakvinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000 mg/400 mg/100 mg szakvinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 1000 mg szakvinavir kombinációjával.	A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakvinavirral együtt alkalmazni.
<b>HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dóziszú ritonavirrel együtt) †</b>		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400 mg/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő adagjait még nem állapították meg. Ezért az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adott darunavir és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533 mg/133,3 mg	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% * nem dózishoz igazított értékek alapján	
<b>CCR5 ANTAGONISTA</b>		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C <sub>min</sub> NA maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok adagja legyen naponta 2 × 150 mg, ha alacsony dóziszú ritonavirrel kombinált darunavirral alkalmazzák egyidejűleg.
<b>α<sub>1</sub>-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA</b>		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a darunavir várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A darunavir egyidejű alkalmazása alacsony dóziszú ritonavirrel és alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>ANAESTHETICUM</b>		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja az alacsony dóziszú	Az alacsony dóziszú rtonavirral kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisének csökkentését teheti

	ritonavirral kiegészített darunavir.	szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
<b>ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</b>		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmias szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmias szereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. Az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir és amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> NA digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásából származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített darunavir terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb adaggal kezdeni. A digoxin dózisát óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.
<b>ANTIBIOTIKUMOK</b>		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor darunavir/ritonavirrel kombinálták. (↑ klaritromicin a CYP3A-gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített darunavirrel kombinálják  Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin Alkalmazási előírását el kell olvasni a javasolt dózisért.
<b>ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ</b>		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A darunavirrel ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját, ami fokozott vérzési kockázatot eredményezhet. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	Az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir és ezeknek az antikoagulánsoknak az alkalmazása nem javasolt.
Dabigatrán Ticagrelor	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő együttes alkalmazás a dabigatrán vagy a ticagrelor expozíciójának jelentős növekedéséhez vezethet.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir dabigatránnal vagy ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).  Más, olyan thrombocyt-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció.
Warfarin	Nem vizsgálták. A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációit.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel kombinálják.
<b>ANTI-KONVULZÍV SZEREK</b>		

Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel.
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A darunavir/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a darunavir/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknek figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és az adagját a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin adagjának 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a darunavir/ritonavir kombináció mellett.
Klonazepám	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyttadása klonazepámmal növelheti a klonazepám plazmakoncentrációját. (CYP3A gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a darunavirt alacsony dózisú ritonavirral és klonazepámmal adják együtt.
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
Paroxetin naponta egyszer 20 mg  Szertralin naponta egyszer 50 mg  Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ szertralin AUC ↓ 49% szertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% szertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirnak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	Ha antidepresszánsokat alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirral adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisának az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózistitrálása. Emellett azoknál a betegeknek, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil adagjait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített darunavir-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.  Az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
<b>ANTIEMETIKUMOK</b>		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon egyttadása hatásfokozóval kiegészített darunavirral ellenjavallt.
<b>ANTIFUNGÁLIS SZEREK</b>		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációját. (CYP450 enzimek indukálása)	A vorikonazol nem adható együtt a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol	Nem vizsgálták. A darunavir növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. A napi itrakonazol dózis nem haladhatja meg a 200 mg-ot, ha

Pozakonazol	pozakonazol, izavukonazol, itraconazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	együttes alkalmazás szükséges
Klotrimazol	Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombinációval növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációját. darunavir AUC <sub>24h</sub> -érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)	
<b>KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombinációval növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisének csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha darunavir/alacsony dóziszú ritonavir együttes adása szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt a kolhicin és az alacsony dóziszú ritonavirrel kombinált darunavir egyidejűleg (lásd 4.3 és 4.4 pont).
<b>MALÁRIAELLENES SZEREK</b>		
Artemeter/lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 adag: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemizinin AUC ↓ 18% dihydroartemizinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemizinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	A darunavir és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
<b>ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozzák, ami virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok adagjának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	A rifapentin és az alacsony dóziszú ritonavirrel kiegészített darunavir kombinációja nem javasolt. Az alacsony dóziszú ritonavirrel kiegészített darunavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin másnaponta 1 × 150 mg	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ NA rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az	A ritonavirral együtt alkalmazott darunavir kombinációt kapó betegeknél a 300 mg/nap szokásos rifabutin adag 75%-os csökkentése (azaz másnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további

	<p>önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve darunavir/ritonavirrel (naponta <math>2 \times 600</math> mg/100 mg) kombinációban másnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a <math>C_{max}</math> hasonló maradt.</p> <p>A napi egyszeri 150 mg-os referencia adaggal való összehasonlítás adatai hiányoznak.</p> <p>(A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a darunavir/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másnaponta egyszer 150 mg).</p>	<p>meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót.</p> <p>A darunavir/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a darunavir/ritonavir adagjának módosítását.</p> <p>Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.</p>
<b>DAGANATELLENES SZEREK</b>		
<p>Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin</p> <p>Everolimusz Irinotekán</p>	<p>Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)</p>	<p>Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi.</p> <p>Ezen daganatellenes szerek egyikének alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavirrel történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.</p> <p>Az everolimusz vagy irinotekán az alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.</p>
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK</b>		
<p>Kvetiapin</p> <p>Perfenazin Risperidon Tioridazin</p> <p>Lurazidon Pimozid Szertindol</p>	<p>Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)</p> <p>Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavir együttdása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapinnal-összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).</p> <p>Az alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazásakor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség.</p> <p>Az alacsony dózisu ritonavirrel kiegészített darunavir és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>B-BLOKKOLÓK</b>		
<p>Karvedilol Metoprolol Timolol</p>	<p>Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek a <math>\beta</math>-blokkolóknak a</p>	<p>A darunavir <math>\beta</math>-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A <math>\beta</math>-blokkolók</p>

	plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
<b>KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációit. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazzák.
<b>KORTIKOSZTEROIDOK</b>		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2 × 100 mg ritonavir kapszula mellett intranasalisán 50 µg flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinsic kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranasalis flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert. Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirrel adják együtt, ami csökkent szérum kortizol-koncentrációt eredményez.	Darunavir és alacsony dózisú ritonavir kombináció együttese olyan kortikoszteroidokkal, amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak (pl. flutikazon-propionát vagy más inhalációs vagy nasális kortikoszteroidok) megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kifejlődésének kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is. CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. intranasalis vagy inhalációs beklometazon.
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval.
<b>ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és alacsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavir egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációit. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozója plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell.
<b>HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK</b>		
<b>NS3-4A proteázgátlók</b>		
Elbasvir/grazoprevir	A darunavir alacsony dózisú ritonavirrel növelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A- és OATP1B-gátlás)	A darunavir egyidejű alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Boceprevir naponta 3 × 800 mg	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Nem ajánlott a darunavir/alcsony dózisú ritonavir és boceprevir egyidejű alkalmazása.
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a glekaprevir /pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.
Szimeprevir	szimeprevir AUC ↑ 159% szimeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% szimeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔ Ebben az interakciós vizsgálatban a szimeprevir dózisa 50 mg volt, amikor egyidejűleg alkalmazták a darunavir/ritonavir kombinációval, szemben az önmagában adott szimeprevir terápiás csoportban adott 150 mg-os adaggal.	Az alcsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir és szimeprevir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
Közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir és a ritonavir plazmakoncentrációit. (CYP450-indukció)	A darunavir/alcsony dózisú ritonavir-kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet ( <i>Hypericum perforatum</i> ) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már alkalmaz közönséges orbáncfűvet, annak szedését le kell állítani, és a víruszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
<b>HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK</b>		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztattinnal vagy szimvasztattinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-szeres atorvasztatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-szeres #darunavir/ritonavir	Amennyiben az atorvasztatin és a darunavir/alcsony dózisú ritonavir terápia egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os adagjával ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dózist.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravasztatin C <sub>min</sub> NA pravasztatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a darunavir/alcsony dózisú ritonavir terápia egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% <sup>‡</sup> rozuvasztatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>‡</sup> <sup>‡</sup> publikált adatok alapján darunavir/ritonavir	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a darunavir/alcsony dózisú ritonavir

	kombinációval	egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
<b>EGYÉB LIPIDSZINET MÓDOSÍTÓ SZEREK</b>		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható H <sub>2</sub> -receptor antagonistákkal együtt.
<b>IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK</b>		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor.  Az everolimusz és az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
<b>INHALÁLT BÉTA-AGONISTÁK</b>		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációit.	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
<b>KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE</b>		
Metadon egyedi adag, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	A metadon adagját nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik darunavir/ritonavir kombinációval. Azonban emelt metadon adagra lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén a ritonavir metabolizációt indukáló hatása miatt. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8 mg/2 mg– 16 mg/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> NA naloxon C <sub>max</sub> ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin adagjának módosítására valószínűleg nincs szükség, ha darunavir/ritonavirrel adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6 és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirt és ezeket a fájdalomcsillapítókat együttesen alkalmazzák.
<b>ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK</b>		
Droszpirenon Etinilösztradiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	Nem vizsgálták darunavir/ritonavir kombinációval.	A lehetséges hiperkalémia miatt klinikai monitorozás javasolt, ha droszpirenon tartalmú készítményt darunavirral adnak együtt.



Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilösztadiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilösztadiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> darunavir/ritonavir kombinációval	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni.  Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
<b>OPIÁT-ANTAGONISTÁK</b>		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és naloxegol együttadása ellenjavallt.
<b>5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)</b>		
Erectilis dysfunctio kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban <sup>#</sup> hasonló szisztémás sildenafilil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg sildenafililt önmagában, vagy ha egyszeri 25 mg sildenafililt darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és az alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavir kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunctio kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel egyidejűleg sildenafilil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg sildenafililnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnél pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.
Pulmonális artériás hypertonia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil	Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott sildenafilil vagy tadalafil egyidejű alkalmazása darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a sildenafilil és tadalafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)	A darunavir és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg, a pulmonális artériás hypertonia kezelésére alkalmazott sildenafilil biztonságos és hatásos dózisát nem határozták meg. A sildenafilillal összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotonia, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott sildenafilil egyidejű adása darunavir és alacsony dózisú ritonavir kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hypertonia kezelésként alkalmazott tadalafil egyidejű adása darunavir és alacsony dózisú ritonavir kombinációval nem javasolt.
<b>PROTONPUMPA GÁTLÓK</b>		
Omeprazol naponta 1 × 20 mg	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.
<b>SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK</b>		
Buspiron Klorazepát Diazepam Esztazolám Flurazepam Midazolám (parenterálisan adott) Zoldipem	Nem vizsgálták. A szedatívumokat/hypnoticumokat nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját.  Ha a parenterális midazolámot	A darunavir és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.  Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon

Midazolám (orálisan adott) Triazolam	alacsony dózisú ritonavirrel kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.	vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen adag kerül beadásra.  Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir triazolámmal vagy orális midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b><i>EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE</i></b>		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és dapoxetin együttadása ellenjavallt.
<b><i>UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK</i></b>		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozására, a fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

# Vizsgálatokat végeztek a darunavir javasolt dózisánál alacsonyabb dózissal vagy különböző adagolási rezsimekkel (lásd 4.2 pont Adagolás).

† A darunavir és 100 mg ritonavir kombináció más HIV proteáz-inhibitorokkal (pl. [fosz]amprenavir, nelfinavir és tipranavir) való együttadásának hatásosságát és biztonságosságát HIV-betegeken nem állapították meg. A jelenlegi kezelési irányelvek szerint proteáz-inhibitorokkal történő kettős kezelés általában nem ajánlott.

‡ Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Általános szabályként, amikor antiretrovirális szerek alkalmazásáról dönt terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére, következményesen csökkentve a HIV-fertőzés vertikális transzmissziójának kockázatát újszülöttbe, figyelembe kell venni mind az állatkísérletekből származó adatokat, mind a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat.

Terhes nőknél nem végeztek darunavirrel a terhesség kimenetelére vonatkozó, megfelelő és jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha a potenciális előny meghaladja a potenciális kockázatot.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir tejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása toxicitást eredményezett. Darunavir Krka-kezelésben részesülő anyákat fel kell világosítani arról, hogy a HIV vírus transzmissziójának és a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetsége miatt semmilyen körülmények között nem szabad szoptatniuk.

##### Termékenység

Nincsenek humán adatok a darunavir fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan. A darunavir-kezelés patkányokon nem hatott sem a párzásra, sem a fertilitásra (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A darunavir ritonavirrel kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombinációt tartalmazó kezelések során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességének megítélésekor (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program során (N = 2613, előzőleg már kezelt beteg, akiknél a terápiát naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir adásával kezdték) a betegek 51,3%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást. A betegek teljes átlagos kezelési időtartama 95,3 hét volt. A klinikai vizsgálatok során jelentett és a spontán jelentések alapján a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányás voltak. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, myocardialis infarctus, immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma, thrombocytopenia, osteonecrosis, hasmenés, hepatitis és láz voltak.

A 96-hetes elemzés alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, melyet gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger enyhe formában jelentkezett. A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir-kezelést átlagosan 162,5 hétig kapó, korábban kezelésben nem részesült betegek adatainak 192-hetes elemzésekor nem azonosítottak új biztonságossági tényezőt.

##### A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategória szerint csoportosítva vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

*A darunavir/ritonavir mellett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások*

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma, (gyógyszer) túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulinrezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett

	szérum laktát-dehidrogenáz
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmatlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlan álmok, rémálom, csökkent libido
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertonia, kipirulás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérum amiláz, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség, stomatitis aphthosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérum lipáz, bőfűgés, orális dysaesthesia
ritka	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz
nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus és viszkető bőrkiütést is), pruritus
nem gyakori	angiooedema, generalizált bőrkiütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema,

ritka	hyperhydrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
nem ismert	DRESS, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthemás pustulosis	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérum kreatinin-foszfokináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria
ritka	csökkent kreatinin clearance
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Bőrkiütés*

A klinikai vizsgálatok során a bőrkiütés leginkább enyhe-közepes formában jelentkezett, gyakran a kezelés első négy hetében, és az adagolást folytatva elmúlt. Súlyos bőrreakció esetén lásd a figyelmeztetést a 4.4 pontban.

A korábban kezelésben részesült betegeknél alkalmazott raltegravir klinikai fejlesztési programja alatt a bőrkiütést, függetlenül a kiváltó októl, a darunavir/ritonavir + raltegravir kezelésekkkel összefüggésben gyakrabban figyelték meg, mint azokkal a kezelésekkkel, amelyek darunavir/ritonavir kombinációt raltegravir nélkül vagy raltegravirt darunavir/ritonavir nélkül tartalmaztak. A vizsgálat által gyógyszerrel összefüggőnek minősített bőrkiütés azonos arányban fordult elő. A bőrkiütés expozíció arányos előfordulása (minden kiváltó ok) 100-betegévenként (patient-years; PYR) 10,9, 4,2 és 3,8 volt, a gyógyszerrel összefüggő előfordulás 100-betegévenként 2,4, 1,1 és 2,3 volt. A klinikai vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

#### *Anyagcsere-paraméterek*

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

#### *Vázizomrendszeri rendellenességek*

Emelkedett CPK aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, főként az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeken, előrehaladott HIV-betegség vagy tartós kombinációs antiretrovirális terápia (CART)

esetén. Gyakorisága ismeretlen (lásd 4.4 pont).

#### *Immun-rekonstitúciós gyulladási szindróma*

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeken az antiretrovirális kombinációs terápia (CART) megkezdésekor gyulladási reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

#### *Vérzés hemofiliás betegeknél*

Antiretrovirális proteáz-inhibitorokkal kezelt hemofiliás betegeknél fokozott spontán vérzésekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A biztonságosság értékelése gyermekeken három II. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adatok 48-hetes elemzésén alapul. Az alábbi betegpopulációkat értékelték (lásd 5.1 pont):

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6-17 éves és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta kétszer darunavir tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 – < 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 részvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket, aki naponta kétszer darunavir belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12-17 éves és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta egyszer darunavir tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirral és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

Ezeknél a gyermekeknél a biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtt populációban megfigyelthez.

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### *Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek*

Naponta 2 × 600 mg darunavir és 100 mg ritonavir kombinációs kezelésben részesülő 1968, előzőleg már kezelt beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B vagy C vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzamináz emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

A darunavir/alacsony dóziszú ritonavir kombináció akut túladozására vonatkozóan kevés a humán tapasztalat. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri maximálisan 3200 mg darunavirt tartalmazó belsőleges oldatot, illetve ritonavirral kombinálva, maximálisan 1600 mg darunavirt tartalmazó tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A darunavir túladozásnak nincs specifikus antidotuma. A darunavir túladozás kezelése az általános szupportív terápiát jelenti, beleértve a vitális jelek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

Mivel a darunavir nagymértékben kötődik a fehérjéhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hasznos lehet a hatóanyag jelentős mértékű eltávolítására.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE10

#### Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz enzim dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora ( $4,5 \times 10^{12}$  M  $K_D$ -érték). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

#### In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejt ki hatását az akut fertőzött T-sejt vonalakban, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjeiben és az emberi monocitákban/makrofágokban a medián  $EC_{50}$ -érték 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) közötti tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben 0,1-4,3 nM érték között változó  $EC_{50}$ -értékkel.

Ezek az  $EC_{50}$  koncentrációértékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87-100  $\mu$ M tartomány alatt vannak.

#### Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (> 3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációja mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott és darunavirrel szemben csökkent érzékenységet (23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirrel szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatja ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (*TITAN*-vizsgálat és *POWER* 1-, 2- és 3-, valamint a *DUET* 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a darunavir és az alacsony dóziszú ritonavir együttdadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation – RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

A kiindulási darunavir  $EC_{50}$ -értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10-szeres és egy magasabb, 40-szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az  $FC \leq 10$  kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, az  $FC > 10-40$  értékűek csökkent érzékenységek, míg az  $FC > 40$  értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

Naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó, a rebound miatt virológiai elégtelenséggel reagáló betegekből izolált vírusok közül azok, amelyek a kezelés elkezdésekor érzékenyek voltak a tipranavirra, az esetek túlnyomó többségében a kezelés után is érzékenyek maradtak a tipranavirral szemben.

Rezisztens HIV-vírus kifejlődésének legalacsonyabb arányát a kezelésben még nem részesült olyan betegeknél figyelték meg, akiket más antiretrovirális szerekkel kombinációban először kezeltek darunavirral.

Az alábbi táblázat az *ARTEMIS*, *ODIN* és *TITAN* vizsgálatokban a virológiai kudarc végpontban mutatja be a HIV-1 proteáz mutációk kifejlődését és a proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését.

	ARTEMIS 192. hét	ODIN 48. hét		TITAN 48. hét
	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 343	darunavir/ ritonavir naponta 1 × 800 mg/ 100 mg N = 294	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg N = 296	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg N = 298
Elégtelen virológiai válaszreakció össz- száma <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rezisztensek (rebounders)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Szuppressziót soha el nem érő betegek	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont genotípusok, kifejlődő mutációk <sup>b</sup> a végponton, n/N				
Elsődleges (fő) PI mutációk	0/43	1/60	0/42	6/28
PI rezisztenciához kapcsolódó mutációk	4/43	7/60	4/42	10/28
A betegek száma: virológiai kudarc, párosított kiindulási és végpont fenotípusok, PI érzékenység elvesztése a végponton összehasonlítva a kiindulási értékkel, n/N				
PI (proteáz- inhibitor)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
szakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséig eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai kudarc) ellenőrzött algoritmus, a HIV-1 RNS kevesebb mint 50 kópia/ml alapján, kivéve TITAN (HIV-1 RNS kevesebb mint 400 kópia/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

### Kereszt-rezisztencia

A darunavir FC 10–nél kevesebb volt a 3309 amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir és/vagy tipranavir iránt rezisztens klinikai izolátumok 90%-ában, arra utalva, hogy a legtöbb PI iránt rezisztens vírus érzékeny maradt darunavirrel szemben.

Az *ARTEMIS*-vizsgálat elégtelen virológiai válaszreakciói esetén más PI-vel szembeni kereszt-rezisztenciát nem figyeltek meg.

### Klinikai eredmények

#### Felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegekre vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tabletták alkalmazási előírásában.

#### *Naponta kétszer adott 600 mg darunavir és 100 mg ritonavir kombináció hatásossága antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken*

A darunavir/ritonavir (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombináció hatásosságának bizonyítéka az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken a III. fázisú *TITAN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, de lopinavirt még nem kapott betegek 96. heti analizésén, a



III. fázisú *ODIN*-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciával összefüggő mutációk nélküli, 48. heti analízisének és a IIb fázisú *POWER 1- és 2*-vizsgálatokban résztvevő magas PI rezisztenciájú antiretrovirális kezelésben már részesült betegek 96. heti adatainak analízisein alapul.

A *TITAN* egy randomizált, kontrolllos, nyílt, III. fázisú vizsgálat, melyben antiretrovirális kezelésben már részesült, lopinavirt még nem kapott HIV-1 fertőzött felnőtt betegeken a darunavir/ritonavir kombinációt (naponta  $2 \times 600$  mg/100 mg) hasonlítják össze lopinavir/ritonavir kombinációval (naponta  $2 \times 400$  mg/100 mg). Mindkét karon legalább 2 antiretrovirális szert (NRTI-k NNRTI-kkel vagy anélkül) tartalmazó optimalizált háttér-kezelést (Optimised Background Regimen: OBR) alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a *TITAN*-vizsgálat 48. heti analízisének a hatásossági adatait mutatja.

TITAN			
Eredmények	darunavir/ritonavir naponta $2 \times 600$ mg/100 mg + OBR N = 298	lopinavir/ritonavir naponta $2 \times 400$ mg/100 mg + OBR N = 297	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest ( $\times 10^6/l$ ) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk

<sup>b</sup> A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

<sup>c</sup> NC = F

A 48. héten a darunavir/ritonavir kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferiority) – melyet < 400 és < 50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek arányaként definiáltak – mind a kezelni szándékozott (intent to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) csoportokban igazolták (előre meghatározott 12%-os, nem inferioritási határon). Ezeket az eredményeket megerősítették a *TITAN*-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei, a 96. héten a darunavir/ritonavir karon a betegek 60,4%-ának, míg a lopinavir/ritonavir karon a betegek 55,2%-ának volt < 50 kópia/ml-es HIV-1 RNS plazmaszintje [különbség: 5,2%, 95% CI (-2,8, 13,1)].

Az *ODIN* egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatásossági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	darunavir/ritonavir naponta $1 \times 800$ mg/100 mg + OBR N = 294	darunavir/ritonavir naponta $2 \times 600$ mg/100 mg + OBR N = 296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték			

< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+sejtszám kiindulási értéke (× 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel			
Típus B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Típus AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Típus C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest (× 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

<sup>c</sup> Törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF és CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Az átlagok különbsége

<sup>e</sup> LOCF imputáció (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevétele)

A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem az ITT, sem az OP betegcsoportokban nem találták rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kezeléshez képest.

A napi egyszeri 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt nem szabad az antiretrovirális kezelésben már részesült, egy vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutációval rendelkező vagy HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű vagy CD4+ sejtszám < 100 × 10<sup>6</sup> sejt/l betegeknél alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 törzsekkel (clades) fertőzött betegekkkel kapcsolatban.

A **POWER 1** és **POWER 2** randomizált, kontrollos vizsgálat, melyben a ritonavirrel (naponta 2 × 600 mg/100 mg) együtt adott darunavirt hasonlítják össze egy olyan kontroll-csoporttal, ahol a vizsgáló által kiválasztott PI-(ke)t kapják az olyan HIV-1 fertőzött betegek, akik korábban nem reagáltak megfelelően több mint egy PI-tartalmú terápiára. Mindkét vizsgálatban optimalizált háttérkezelésként (Optimised Background Regimen: OBR) legalább két NRTI szert enfuvirtiddel (ENF) vagy anélkül alkalmaztak.

Az alábbi táblázat a hatásosságra vonatkozó adatokat tartalmazza az összevont **POWER 1** és **POWER 2** vizsgálatok 48-hetes és 96-hetes elemzése alapján.

A POWER 1 és POWER 2 vizsgálat összesített adatai						
Kimenetel	48. hét			96. hét		
	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia	darunavir/ ritonavir naponta 2 × 600 mg/ 100 mg n = 131	Kontroll n = 124	Kezelési differencia
HIV RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest (× 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> Az utolsó megfigyelési adat további bevétele.

<sup>c</sup> 95%-os konfidencia intervallumok

A *POWER* vizsgálatokban a kezelés 96 hetén át nyert adatok analízise bizonyította a fenntartott antiretrovirális hatásosságot és immunológiai előnyt.

A 48. héten teljes virális szuppresszióval (< 50 kópia/ml) reagáló 59 betegből 47 beteg (a 48. héten reagáló betegek 80%-a) maradt reagáló a 96. héten.

*A kiindulási genotípus vagy fenotípus és a virológiai kimenetel*

A kiindulási genotípusról és a darunavir FC-ről (az érzékenység eltolódása a referenciához viszonyítva) kimutatták, hogy az a virológiai kimenetel prediktív faktora.

*A darunavir/ritonavir (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombinációra reagáló (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) betegek aránya (%) a kiindulási genotípus<sup>a</sup> és a kiindulási darunavir FC, valamint az enfuvirtid (ENF) alkalmazása szerint: A POWER- és DUET-vizsgálatok analízise alapján*

Válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) %, n/N	A mutációk száma kiinduláskor <sup>a</sup>				Kiindulási DRV FC <sup>b</sup>			
	Összes tartomány	0-2	3	≥ 4	Összes tartomány	≤ 10	10-40	> 40
Összes beteg	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
ENF-et nem használó/már használt betegek <sup>c</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
ENF-et először használó betegek <sup>d</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> A mutációk száma a darunavir/ritonavir iránti csökkent válasszal összefüggésbe hozható mutációkat tartalmazó listáról (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V vagy L89V)

<sup>b</sup> az EC<sub>50</sub>-értékben bekövetkező változás

<sup>c</sup> „ENF-et nem használó/már használt betegek” azok a betegek, akik nem használtak ENF-et vagy akik használtak ENF-et, de nem először

<sup>d</sup> „ENF-naiv betegek” azok a betegek, akik először használtak ENF-et

### Gyermekek és serdülők

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült 12-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a Darunavir Krka 400 mg és 800 mg tableta alkalmazási előírásában.

### Antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 - < 18 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők

A **DELPHI** egy nyílt, II. fázisú vizsgálat, melyben a darunavir és az alacsony dózisos ritonavir kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékelték 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 6–17 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőkön. Ezek a betegek naponta kétszer darunavir/ritonavir kombinációt kaptak egyéb antiretrovirális szerekkel (lásd 4.2 pont, testtömeg szerinti adagolási ajánlások). A virológiai választ a kiindulási értékhez képest legalább 1 log<sub>10</sub> HIV RNS plazma vírusterhelés-csökkenésként definiálták.

A vizsgálatban azoknak a betegeknek, akiknél a ritonavir belsőleges oldattal szembeni intolerancia miatt (pl. íz-averzió) fennállt a kezelés abbahagyásának kockázata, megengedték a kapszula formára váltást. Negyvennégy, ritonavir belsőleges oldatot használó beteg közül 27 váltott át 100 mg-os kapszula formára és lépte túl a testtömeg-alapú ritonavir adagot anélkül, hogy a biztonságosságban változásokat figyeltek volna meg.

DELPHI	
48. heti eredmények	darunavir/ritonavir N = 80
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)

CD4+ sejttség átlagos változása a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	147
---	-----

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A nem virológiai eredetű kudarc adatainak törlése után a TLOVR algoritmus szerint 24 betegnél (30,0%) észleltek elégtelen virológiai választ, közülük 17 beteg (21,3%) vált rezisztenssé, és 7 (8,8%) nem reagált a kezelésre.

#### Antiretrovirális kezelésben már részesült 3 – < 6 éves gyermekek

A naponta kétszeri darunavir/ritonavir farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát egyéb antiretrovirális szerrel kombinációban, 21 antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 3 – < 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekbeteg nyílt, fázis II, **ARIEL** vizsgálatában értékelték. A betegek testtömeg-alapú, napi kétszeri kezelést kaptak, a 10 kg-tól < 15 kg-ig testtömegű betegek 25/3 mg/kg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer, a 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű betegek 375 mg/50 mg darunavir/ritonavir-t naponta kétszer. A 48. héten értékelték a virológiai választ, amelyet a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml bizonyított értékű betegek százalékaként határoztak meg, darunavir/ritonavir és más antiretrovirális kezelést kapó 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű 16, illetve 10 kg-tól < 15 kg-ig testtömegű 5 betegnél (a testtömeg-alapú adagolási ajánlásokért lásd 4.2 pont).

ARIEL		
48. heti eredmények	darunavir/ritonavir	
	10 kg-tól < 15 kg-ig N = 5	15 kg-tól < 20 kg-ig N = 16
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ sejttség százalékos változása a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	4	4
CD4+ sejttség átlagos változása a kiindulási értékhez képest <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

<sup>b</sup> NC = F

A hatásosságra vonatkozóan 15 kg alatti gyermekek esetén korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, az adagolásra vonatkozó ajánlás nem tehető.

#### Terhesség és a szülést követő időszak

Egy háttérkezeléssel kombinált darunavir/ritonavir (naponta kétszer 600 mg/100 mg vagy naponta egyszer 800 mg/100 mg) kezelést egy, a terhességük második és harmadik trimeszterében, valamint a szülést követő időszakban lévő, 36 terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték (18 fő mindegyik karon). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt mindkét karon megmaradt. Nem fordult elő anyáról gyermekre történő transzmisszió a szülésig retrovírus-ellenes kezeléssel maradó 31 vizsgálati alanytól származó csecsemők esetében. A darunavir/ritonavir HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem volt új, klinikailag jelentős gyógyszerbiztonságossági eredmény (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkéntesen, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegekben magasabb  $\alpha_1$ -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazma-koncentrációkhoz vezet.

A darunavirt döntően a CYP3A enzim metabolizálja. A ritonavir gátolja a CYP3A enzimet, ezáltal jelentősen emeli a darunavir plazmakoncentrációját.

### Felszívódás

A darunavir orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A darunavir maximális plazma koncentrációját kis dózisu ritonavir jelenlétében általában 2,5-4,0 órán belül éri el.

Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi  $2 \times 100$  mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásfokozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi  $2 \times 100$  mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.4 pont).

Táplálék nélkül bevéve, a darunavir relatív biohasznosulása kis dózisu ritonavir jelenlétében 30%-kal alacsonyabb volt, mint táplálékkal együtt alkalmazva. Ezért a darunavir tablettát ritonavirrel és táplálékkal együtt kell bevenni. A táplálék típusa nem befolyásolja a darunavir expozíciót.

### Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz kötődik.

Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir megoszlási térfogata  $88,1 \pm 59,0$  l (átlag  $\pm$  SD) volt, míg naponta 2-szer 100 mg ritonavir jelenlétében  $131 \pm 49,9$  l (átlag  $\pm$  SD) értékre emelkedett.

### Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a máj CYP enzimrendszere, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A  $^{14}\text{C}$ -vel jelzett darunavirrel egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokban egyszeri 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az alapvegyületből származott. A darunavirnek legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi a tizedénél kevesebb aktivitással rendelkezett, mint a darunavir a vad típusú HIV ellen.

### Elimináció

400 mg/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir/ritonavir dózis beadása után, a bevitt  $^{14}\text{C}$ -darunavir adagnak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir a bejuttatott adag sorrendben kb. 41,2%-át, illetve 7,7%-át tette ki a székletben, illetve a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra. Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-értéke 32,8 l/óra, míg alacsony ritonavir adag jelenlétében 5,9 l/óra.

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6–17 éves és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülőknél azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott darunavir/ritonavir testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A naponta kétszer alkalmazott ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 14, már kezelésben részesült 3 – < 6 éves és legalább 15 kg-tól < 20 kg-ig testtömegű gyermekeknek azt mutatta, hogy az alkalmazott testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekéhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

A 12 antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 – < 18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermeknek és serdülőnek ritonavirrel kombináltan naponta egyszer adott darunavir farmakokinetikája azt mutatja, hogy a darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg naponta egyszeri dózisa olyan darunavir expozíciót eredményez, ami összevethető a naponta egyszeri darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg dózist kapó felnőttekével. Ezért ugyanaz a napi dózis alkalmazható a kezelésben már

részesült, 12 – < 18 éves, legalább 40 kg testtömegű, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ók)\* nélküli gyermekeknek és serdülőknek, akiknél a plazma HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml és a CD4+ sejt szám  $\geq 100 \times 10^6$  sejt/l volt (lásd 4.2 pont).

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

A naponta egyszer, ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikai tulajdonságait 10, korábban már kezelt, 3 – < 6 éves, legalább 14 – < 20 kg-os gyermekgyógyászati betegnél értékelő vizsgálat azt mutatta, hogy a testtömeg alapján történő adagolás a naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir dózist kapó felnőtteknél elért darunavir-expozícióhoz hasonló expozíciót eredményezett (lásd 4.2 pont). Emellett a darunavir-expozíció 3 – < 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél végzett farmakokinetikai modellezése és szimulációja megerősítette a klinikai vizsgálatokban megfigyelt darunavir-expozíciókat, és lehetővé tette a napi egyszeri darunavir/ritonavir adagolási rend legalább 15 kg-os testtömegű, olyan gyermekgyógyászati betegeknél történő, testtömegben alapuló meghatározását, akik akár korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapó, akár korábban retrovírus-ellenes kezelést kapó gyermekgyógyászati betegek, és akiknek nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik\*, valamint akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejt szám  $\geq 100 \times 10^6$  sejt/l (lásd 4.2 pont).

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

#### *Idősek*

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a 18-75 éves betegek és a HIV-fertőzött 65 éves vagy idősebb (n = 12) betegek esetében (lásd 4.4 pont). 65 év feletti betegekre vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

#### *Nem*

A populációs farmakokinetikai analízis valamivel magasabb (16,8%-kal) darunavir expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiakon. A különbség klinikailag nem jelentős.

#### *Vesekárosodás*

<sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

Bár a darunavirt nem vizsgálták károsodott veseműködésű betegeken, a populációs farmakokinetikai analízis szerint a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg naponta kétszer) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepes (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeken hasonló volt, mint egészséges önkéntesekben. A szabad darunavir koncentrációk azonban kb. 55%-kal (Child-Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a darunavirt óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodás hatását a darunavir farmakokinetikájára eddig nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

#### *Terhesség és a szülést követő időszak*

A retrovírus ellenes kezelési rend részeként szedett, naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir bevétele utáni össz-darunavir- és össz-ritonavir-expozíció általánosságban alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban. Ugyanakkor a nem kötött (azaz aktív) darunavir esetén, a nem kötött darunavir frakció szülést követő időszakhoz viszonyított, terhesség alatti növekedése miatt a farmakokinetikai paraméterek kevésbé csökkentek a terhesség alatt, mint a szülést követő időszakban.

**Az összes darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.**

Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 12) <sup>a</sup>	A terhesség harmadik trimesztere (n = 12)	Postpartum (6-12. hét) (n = 12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.óra/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

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

Az összes darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	A terhesség második trimesztere (n = 17)	A terhesség harmadik trimesztere (n = 15)	Postpartum (6-12. hét) (n = 16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>12h</sub> , ng.óra/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

A terhesség második trimesztere alatt naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 28%-kal, 26%-kal és 16%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 18%-kal és 16%-kal alacsonyabbak, illetve 2%-kal magasabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

A terhesség második trimesztere alatt naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kapó nőknél az összes darunavir esetén az átlagos, egyéni belüli C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 33%-kal, 31%-kal és 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes, darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> és C<sub>min</sub>-értékek sorrendben 29%-kal, 32%-kal és 50%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végeztek toxicitási vizsgálatokat a terápiás expozíciót elérő, önmagában adott darunavir adagokkal egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirrel kombinálva patkányokon és kutyákon.

Egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelés csak korlátozott hatást okozott. Rágcsálókban a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véralvadási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de limitált mértékű csökkenés mutatkozott a vörösvértest-számmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális trombolasztin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocytá hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányokban a darunavir ritonavirrel való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrózisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányokon). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózisnak megfelelő expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os adagja és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párázást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti

súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló adagok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt, mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszer metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri adagban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyelttel.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt az alacsony dózisu ritonavirrel kombinált darunavirt 3 éves kor alatti gyermekeknek nem szabad adni.

A darunavir karcinogén potenciálját értékelték orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi adagokat adtak egereknek, ill. 50, 150 és 500 mg/kg os adagokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dóziszfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeiben. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat jegyeztek fel. A darunavir adása egérben vagy patkányban nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágszálókban megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorok jelentőségét emberek esetén korlátozottan tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkányban a hepatikus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon megnövekedett eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy neoplazmákra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált adagokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC-érték alapján) az embereknél az ajánlott terápiás adagoknál megfigyelthez képest 0,4-0,7-szeres (egérben), ill. 0,7-1-szeres (patkányban) volt.

Veseelváltozásokat figyeltek meg egérben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően.

Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban, beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

*Tabletta mag*

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Hidroxipropilcellulóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid)

Magnézium-sztearát (E470b)

*Filmbevonat:*

Poli(vinil-alkohol)

Makrogol



Titán-dioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Az első felbontást követő tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

HDPE-tartály, gyermekbiztonsági záras, garanciazáras, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó PP kupakkal ellátva:

- 30 tableta: 1 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 60 tableta: 2 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 90 tableta: 3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály
- 180 tableta: 6 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály

Nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

30 filmtableta: EU/1/17/1249/005  
60 filmtableta: EU/1/17/1249/006  
90 filmtableta: EU/1/17/1249/007  
180 filmtableta: EU/1/17/1249/008

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 26.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## ANNEX II

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Darunavir Krka 400 mg filmtabletta

darunavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

400 mg darunavir filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/001 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/002 60 filmtabletta  
EU/1/17/1249/003 90 filmtabletta  
EU/1/17/1249/004 180 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Darunavir Krka 400 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka 400 mg filmtabletta

darunavir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg darunavir filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

KRKA

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/001 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/002 60 filmtabletta  
EU/1/17/1249/003 90 filmtabletta  
EU/1/17/1249/004 180 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Darunavir Krka 600 mg filmtabletta

darunavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg darunavir filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/005 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/006 60 filmtabletta  
EU/1/17/1249/007 90 filmtabletta  
EU/1/17/1249/008 180 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Darunavir Krka 600 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka 600 mg filmtabletta

darunavir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg darunavir filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

KRKA

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/005 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/006 60 filmtabletta  
EU/1/17/1249/007 90 filmtabletta  
EU/1/17/1249/008 180 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Darunavir Krka 800 mg filmtabletta

darunavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

800 mg darunavir filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/009 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/010 90 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Darunavir Krka 800 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka 800 mg filmtabletta

darunavir

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1249/009 30 filmtabletta  
EU/1/17/1249/010 90 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Darunavir Krka 400 mg filmtabletta**  
**Darunavir Krka 800 mg filmtabletta**  
darunavir

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Darunavir Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Darunavir Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

## **1. Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

### **Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka?**

A Darunavir Krka darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A Darunavir Krka egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A Darunavir Krka csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

### **Milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Darunavir Krka 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettát olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőtt, valamint gyermek és serdülő (3 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű) beteg kezelésére alkalmazzák

- akiket korábban még nem kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel és
- egyes betegekénél, akiket korábban már kezeltek antiretrovirális gyógyszerekkel (ezt orvosa fogja eldönteni).

A Darunavir Krka-t alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

## **2. Tudnivalók a Darunavir Krka szedése előtt**

### **Ne szedje a Darunavir Krka-t**

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

**A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a Darunavir Krka-t**

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére
<i>Asztemizol</i> vagy <i>terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám</i> és <i>orálisan alkalmazott</i> (szájon át bevett) <i>midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyres gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> vagy <i>szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs</i> ( <i>ergot</i> )-alkaloidok, mint <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> és <i>metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin</i> , <i>szimvasztatin</i> és <i>lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyres fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir</i> / <i>ritonavir</i> kombinált készítmény	ez a Darunavir Krka-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Dabigatrán</i> , <i>ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a Darunavir Krka-t közösleges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Darunavir Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Darunavir Krka nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Előfordulhat, hogy a Darunavir Krka szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A Darunavir Krka-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük, keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

Darunavir Krka-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

#### Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B- vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a Darunavir Krka-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A Darunavir Krka megemelheti a vércukorszintet.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A Darunavir Krka megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid-tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatja. Az oszteonekrózis jelei ízületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

### **Idősek**

A Darunavir Krka-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a Darunavir Krka-t.

### **Gyermekek és serdülők**

A Darunavir Krka 400 milligrammos vagy 800 milligrammos tablettát 3 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek nem alkalmazhatják.

### **Egyéb gyógyszerek és a Darunavir Krka**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos** a Darunavir Krka-val **együtt szedni**. Ezek listáját „A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a Darunavir Krka-t” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a Darunavir Krka-t kombinálni lehet más gyógyszer-csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlók és FI [fúzió-gátló] szerek). A Darunavir Krka-t – kobicisztáttal vagy ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A Darunavir Krka hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a

következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)
- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Boceprevir* (hepatitisz C fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakvinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön Darunavir Krka-t szed. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja; kezelőorvosa vérvizsgálatot is szükségesnek tarthat.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A Darunavir Krka csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/drospirenon*: A Darunavir Krka növelheti a drospirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum).
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja. Kezelőorvosa esetleg néhány további vizsgálatot fog végezni.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladós bélbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladós állapotok kezelésére használják. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait a kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek).
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer).
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére).
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (daganatos betegségek kezelésére).
- *Szildenafilfil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére).
- *Glekaprevir/pibrentasvir, szimeprevir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére).
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére)
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a Darunavir Krka terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)
- *Szildenafilfil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérkörü [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)

- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)
- *Boszentán* (a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zoldipem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)
- *Metformin* (a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére).

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

### **A Darunavir Krka egyidejű bevétele étellel és itallal**

Lásd a 3. pont „Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?” pontot.

### **Terhesség és szoptatás**

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes, ha terhességet tervez vagy szoptat. Terhes és szoptató anyáknak nem szabad a Darunavir Krka-t ritonavirrel szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes vagy szoptató anyák nem szedhetik a darunavirt kobicisztáttal együtt.

HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között nem szoptathatják újszülöttjüket a HIV-vírus anyatejjel történő átvitelének lehetősége és a gyógyszer csecsemőre gyakorolt ismeretlen hatásai miatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a Darunavir Krka bevétele után.

## **3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?**

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a Darunavir Krka vagy a ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A kezelés elkezdése után a kezelőorvos utasítása nélkül az adagot vagy a gyógyszerformát nem szabad megváltoztatni vagy a kezelést nem szabad abbahagyni.

A Darunavir Krka 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettát csak napi egyszeri 800 milligrammos adagolás esetén szabad alkalmaznia.

Ez a készítmény csak filmtabletta formájában érhető el, ezért nem alkalmas olyan betegek számára, pl. kisgyerekeknek, akik nem tudják egészen lenyelni a tablettát. Ezeknek a betegeknek a kezeléséhez ellenőrizni kell, hogy rendelkezésre áll-e alkalmasabb gyógyszerformájú darunavir-tartalmú készítmény.

### **Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)**

A Darunavir Krka szokásos adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 tablettát 400 milligrammos Darunavir Krka vagy 1 tablettát 800 milligrammos Darunavir Krka).

A Darunavir Krka-t minden nap vegye be, mindig 100 milligramm ritonavirrel és étellel együtt. A Darunavir Krka ritonavir és étel nélkül nem hat megfelelően. A Darunavir Krka és a ritonavir



bevételét megelőző 30 percben étkeznie kell, vagy pár falatot magához kell vennie. Bármilyen étellel bevehető. Akkor se hagyja abba a Darunavir Krka és a ritonavir szedését, ha jobban érzi magát, előbb beszéljen orvosával.

#### **Útmutatások felnőttek részére**

- Vegyen be két darab 400 milligrammos vagy egy darab 800 milligrammos tablettát ugyanabban az időben, naponta egyszer, minden nap.
- A Darunavir Krka-t mindig 100 milligramm ritonavirrel együtt vegye be.
- A Darunavir Krka-t étellel együtt vegye be.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A Darunavir Krka-val és ritonavirrel kombinációban használt más HIV-ellenes gyógyszereit a kezelőorvosa által ajánlottaknak megfelelően szedje.

#### **Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)**

Lehetséges, hogy a Darunavir Krka más dózisára lesz szüksége, ami nem adagolható a 400 mg-os és 800 mg-os tablettákkal. A Darunavir Krka más hatáserősségekben is elérhető.

Az adag vagy:

- 800 milligramm Darunavir Krka (2 tablettá 400 milligrammos Darunavir Krka vagy 1 tablettá 800 milligrammos Darunavir Krka) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer.  
VAGY
- 600 milligramm Darunavir Krka (1 tablettá 600 milligrammos Darunavir Krka) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

#### **A 3 éves és idősebb, több mint 40 kg testtömegű gyermekek adagja, akik antiretrovirális kezelést korábban nem kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).**

- A Darunavir Krka általános adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka tablettá vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka tablettá) 100 mg ritonavirrel együtt.

#### **A 3 éves és idősebb, több mint 40 kg testtömegű gyermekek adagja, akik antiretrovirális kezelést korábban kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).**

Az adag az alábbiak valamelyike:

- naponta egyszer 800 milligramm Darunavir Krka (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka tablettá vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka tablettá) 100 mg ritonavirrel együtt bevéve.  
VAGY
- naponta kétszer 600 milligramm Darunavir Krka (1 db 600 milligrammos Darunavir Krka tablettá) 100 mg ritonavirrel együtt bevéve.

Beszélje meg kezelőorvosával, melyik adag a megfelelő az Ön számára.

#### **Ajánlások a 3 éves vagy idősebb, több mint 40 kg testtömegű gyermekek részére**

- Azonos időben, minden nap, naponta egyszer vegyen be 800 milligramm Darunavir Krka-t (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka tablettá vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka tablettá)
- A Darunavir Krka-t mindig 100 milligramm ritonavirrel együtt vegye be.
- A Darunavir Krka-t étellel együtt vegye be.
- Folyadékkal, mint víz vagy tej, nyelje le a tablettákat.
- A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit kezelőorvosa ajánlásának megfelelően szedje a Darunavir Krka-val együtt.

#### **Ha az előírtnál több Darunavir Krka-t vett be**

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi

szakemberrel.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Darunavir Krka-t**

Ha **12 órán belül** eszébe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig ritonavirrel és étellel együtt vegye be. Ha több mint **12 óra után** veszi észre, hagyja ki a tablettá bevitelét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ne hagyja abba a Darunavir Krka szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné**

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a Darunavir Krka szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.**

Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a Darunavir Krka kezelést. Ha Önnek B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet (bélműködés), hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a Darunavir Krka szedését.

További súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álmoság, zsidbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékenység, bizsergés, ízézés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,

- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés
- vesekárosodás, vesekő, vizeleti nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csonttritkulás
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás
- vörös vagy száraz szem
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom
- fertőzés tünetei, herpesz
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása
- alvászavarok, álmoság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást]
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés
- látászavar
- hidegrázás, szokatlan érzet
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízérzés zavara vagy elvesztése
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajkak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv
- orrfolyás
- bőrelváltozások, száraz bőr
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vérsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérsejtek számának növekedése.

Néhány mellékhatás a Darunavir Krka-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Darunavir Krka-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik

a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Darunavir Krka?

- A készítmény hatóanyaga a darunavir. Filmtablettánként 400 vagy 800 milligramm darunavirt tartalmaz
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, hidroxipropilcellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid) és magnézium-sztearát (E470b) a tablettamagban és poli(vinil-alkohol), makrogol, titán-dioxidot (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172) – csak a 400 milligrammos tablettában – és vörös vas-oxid (E172) a filmbevonatban.

### Milyen a Darunavir Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

*Darunavir Krka 400 mg filmtabletta (tabletta):*

Sárgásbarna, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán S1 jelöléssel ellátva. A tabletta mérete: 17 × 8,5 mm.

*Darunavir Krka 800 mg filmtabletta (tabletta):*

Barnászvörös, ovális, mindkét oldalán domború felületű filmtabletta, az egyik oldalán S3 jelöléssel ellátva. A tabletta mérete: 20 × 10 mm.

A Darunavir 400 mg filmtabletta 30 (1 × 30 db, 1 tartály), 60 (2 × 30 db, 2 tartály), 90 (3 × 30 db, 3 tartály) és 180 (6 × 30 db, 6 tartály) filmtablettát tartalmazó tartályban és dobozban érhető el.

A Darunavir 800 mg filmtabletta 30 (1 × 30 db, 1 tartály), és 90 (3 × 30 db, 3 tartály) filmtablettát tartalmazó tartályban és dobozban érhető el.

Nem feltétlenül minden kiszerezés keürl kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**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 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 751 1888

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Darunavir Krka 600 mg filmtabletta

darunavir

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Darunavir Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Darunavir Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka?**

A Darunavir Krka darunavirnek nevezett hatóanyagot tartalmaz. A Darunavir Krka egy antiretrovirális (retrovírus ellenes) gyógyszer az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére. A proteáz-gátlók csoportjába tartozik. A Darunavir Krka csökkenti a HIV mennyiségét az Ön szervezetében. Így javítja az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Darunavir Krka-t olyan HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek, valamint 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek kezelésére alkalmazzák, akiknél korábban más antiretrovirális gyógyszereket már alkalmaztak.

A Darunavir Krka-t alacsony adagú ritonavirrel és más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

#### **2. Tudnivalók a Darunavir Krka szedése előtt**

##### **Ne szedje a Darunavir Krka-t**

- ha **allergiás** a darunavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek **súlyos májbetegsége** van. Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan májbetegsége súlyosságát illetően. Néhány további vizsgálatra is szükség lehet.

##### **A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a Darunavir Krka-t**

Ha ezek közül bármelyiket szedi, kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e Önt állítani más gyógyszerre.

Gyógyszerek	A gyógyszeres kezelés célja
<i>Avanafil</i>	a merevedési zavar kezelésére

<i>Asztemizol vagy terfenadin</i>	allergiás tünetek kezelésére
<i>Triazolám és orálisan alkalmazott (szájon át bevett) midazolám</i>	az alvás segítésére és/vagy a szorongás enyhítésére
<i>Cizaprid</i>	egyedülállóan egyes gyomorbetegségek kezelésére
<i>Kolhicin</i> (ha vese- és/vagy májbetegsége van)	a köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
<i>Lurazidon, pimozid, kvetiapin vagy szertindol</i>	pszichiátriai problémák kezelésére
<i>Anyarozs (ergot)-alkaloidok, mint ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin és metilergonovin</i>	migrénes fejfájás kezelésére
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin és szisztémásan adott lidokain</i>	bizonyos szívbetegségek, pl. szívritmuszavar kezelésére
<i>Lovasztatin, szimvasztatin és lomitapid</i>	a koleszterinszint csökkentésére
<i>Rifampicin</i>	egyedülállóan egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis kezelésére
<i>Lopinavir/ritonavir kombinált készítmény</i>	ez a Darunavir Krka-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszer
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	hepatitisz C fertőzés kezelésére
<i>Alfuzozin</i>	prosztata-megnagyobbodás kezelésére
<i>Szildenafilfil</i>	a kisvérköri (a tüdők érrendszerében kialakult) magas vérnyomás kezelésére
<i>Dabigatrán, ticagrelor</i>	ami segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel
<i>Naloxegol</i>	opiát okozta székrekedés kezelésére
<i>Dapoxetin</i>	korai magömlés kezelésére
<i>Domperidon</i>	hányinger és hányás kezelésére

Ne használja együtt a Darunavir Krka-t közösleges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítményekkel.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Darunavir Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Darunavir Krka nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Előfordulhat, hogy a Darunavir Krka szedése során a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek alakulhatnak ki. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával.

A Darunavir Krka-t szedő embereknél bőrkiütés jelentkezhet. Nem gyakran a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Kérjük, keresse fel kezelőorvosát, ha bármikor bőrkiütés jelentkezik.

Darunavir Krka-t és raltegravirt (HIV-fertőzésre) szedő betegeknél gyakrabban fordulhatnak elő bőrkiütések (általában enyhe vagy közepes fokú), mint azoknál a betegeknél, akik csak az egyik gyógyszert szedik.

### Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban májbetegsége volt, beleértve a hepatitisz B- vagy C fertőzést. Kezelőorvosa meg fogja állapítani, mennyire súlyos az Ön májbetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e a Darunavir Krka-t.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **cukorbetegsége** van. A Darunavir Krka megemelheti a vércukorszintet.

- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók és láz) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vérzékenysége (hemofiliája)** van. A Darunavir Krka megnövelheti a vérzés kockázatát.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **allergiás szulfonamid-tartalmú készítményekre** (pl. bizonyos fertőzések kezelésére használtak).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha **vázizom-csontrendszeri problémát** észlel. Néhány betegnél az antiretrovirális kombinációs kezelés hatására oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalását a csontokba jutó vérellátás csökkenése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődését a sok kockázati tényező közül többek között hosszantartó kombinált antiretrovirális terápia, kortikoszteroid használat, alkoholfogyasztás, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, magasabb testtömeg index okozhatják. Az oszteonekrózis jelei ízületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek közül bármelyiket észreveszi, forduljon kezelőorvosához.

### Idősek

A Darunavir Krka-t csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a Darunavir Krka-t.

### Gyermekek és serdülők

A Darunavir Krka 3 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem adható.

### Egyéb gyógyszerek és a Darunavir Krka

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos** a Darunavir Krka-val **együtt szedni**. Ezek listáját „A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a Darunavir Krka-t” címszó alatt találja.

A legtöbb esetben a Darunavir Krka-t kombinálni lehet más gyógyszer-csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekkel (pl. NRTI [nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, NNRTI [nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátló] szerek, CCR5 gátlók és FI [füzió-gátló] szerek). A Darunavir Krka-t – ritonavirrel együtt adva – nem tesztelték minden proteáz-gátlóval, így más, HIV-ellenes proteáz-gátlóval nem szabad alkalmazni. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed és tartsa be az orvos utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A Darunavir Krka hatását a következő gyógyszerek csökkenthetik. Közölje kezelőorvosával, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Fenobarbitál, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)
- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Boceprevir* (hepatitisz C fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)



- *Szakvinavir* (HIV-fertőzés).

Más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha Ön Darunavir Krka-t szed. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- *Amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (szívbetegségek ellen), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja.
- *Apixabán, edoxabán, rivaroxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására), mivel terápiás hatásukat vagy a mellékhatásokat megváltoztathatja; kezelőorvosa vérvizsgálatot is szükségesnek tarthat.
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátló szerek és hormonpótló terápia. A Darunavir Krka csökkentheti a hatásosságukat. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztadiol/drospirenon*. A Darunavir Krka növelheti a drospirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (koleszterinszint csökkentésére). Az izomsérülés kockázata megnövekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön számára.
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszer legyengítésére), mivel a terápiás hatást vagy ezen gyógyszerek mellékhatásait fokozhatja. Kezelőorvosa esetleg néhány további vizsgálatot fog végezni.
- *Kortikoszteroidok, beleértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont is*. Ezeket a gyógyszereket allergiák, asztma, gyulladós bélbetegségek, a szem, az ízületek és izmok gyulladásainak, valamint egyéb gyulladós állapotok kezelésére használják. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait a kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon* (ópiát-függőség kezelésére használt gyógyszerek)
- *Szalmeterol* (asztma kezelésére használt gyógyszer)
- *Artemeter/lumefantrin* (kombinált gyógyszer malária kezelésére)
- *Dazatinib, everolimusz, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (daganatos betegségek kezelésére)
- *Szildenafil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére)
- *Glekaprevir/pibrentasvir, szimeprevir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére).
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalom kezelésére)
- *Fezoterodin, szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a Darunavir Krka terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Közölje kezelőorvosával, ha a következő gyógyszereket alkalmazza:

- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazol csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)
- *Szildenafil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)
- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)

- *Boszentán* (a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zoldipem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)

Ez **nem** egy teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az **összes** gyógyszert, amit szed!

### **A Darunavir Krka egyidejű bevétele étellel és itallal**

Lásd a 3. pont „Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?” pontot.

### **Terhesség és szoptatás**

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes, teherbe eshet vagy szoptat. Terhes és szoptató anyáknak nem szabad Darunavir Krka/ritonavirt szedniük, kivéve, ha azt az orvos kifejezetten javasolja. Terhes vagy szoptató anyáak nem szedhetik a darunavirt kobicisztáttal.

HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között nem szoptathatják újszülöttjüket a HIV-vírus anyatejjel történő átvitelének lehetősége és a gyógyszer csecsemőre gyakorolt ismeretlen hatásai miatt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ne kezeljen gépeket, illetve ne vezessen, ha szédül a Darunavir Krka bevétele után.

## **3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka-t?**

A gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha jobban érzi magát, akkor se hagyja abba a Darunavir Krka és ritonavir szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

A Darunavir Krka 600 mg filmtablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. Ez a hatáserősség nem alkalmas 600 mg alatti dózisok biztosítására. Ezzel a készítménnyel nem biztosítható minden gyermekgyógyászati adagolás. A darunavir más hatáserősségű tablettákban vagy gyógyszerformákban is elérhető.

### **Olyan felnőttek adagja, akik ezt megelőzően nem szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)**

Önnek egy másik Darunavir Krka adagra lesz szüksége, ami nem adható be ezzel a 600 milligrammos tablettával. A Darunavir Krka más hatáserősségei is rendelkezésre állnak.

### **Olyan felnőttek adagja, akik már szedtek antiretrovirális szereket (ezt kezelőorvosa fogja eldönteni)**

Az adag vagy:

- 600 milligramm Darunavir Krka (1 tablettá 600 milligrammos Darunavir Krka) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

VAGY

- 800 milligramm Darunavir Krka (2 tablettá 400 milligrammos Darunavir Krka vagy 1 tablettá 800 milligrammos Darunavir Krka) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer. A Darunavir Krka 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettákat csak a napi egyszeri 800 milligrammos adagolási séma esetén szabad alkalmazni.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

### **Útmutatások felnőttek részére**

- A Darunavir Krka-t mindig ritonavirrel együtt vegye be. A Darunavir Krka ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- Reggel vegyen be egy darab 600 milligrammos Darunavir Krka tablettát 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- Este vegyen be egy darab 600 milligrammos Darunavir Krka tablettát 100 milligramm ritonavirrel együtt.
- A Darunavir Krka-t étellel együtt vegye be. Étél nélkül nem hat megfelelően a Darunavir Krka. Bármilyen étellel bevehető.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.

**A 3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű, olyan gyermekek adagja, akik korábban nem szedtek retrovírus-ellenes gyógyszereket (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).**

Az orvos a gyermek testtömege alapján kiszámítja majd a napi egyszeri helyes adagot (lásd az alábbi táblázatot). Ez az adag nem lehet magasabb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta egyszer 800 milligramm Darunavir Krka, 100 milligramm ritonavirrel együtt.

Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi Darunavir Krka tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tablettá vagy oldat) kell szednie.

Testtömeg	Egy darunavir adag	Egy ritonavira adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

<sup>a</sup> ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

**3 éves és idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekek adagja, akik korábban antiretrovirális kezelést kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg)**

A kezelőorvos a gyermek testtömege alapján fogja kiszámolni a megfelelő adagot (lásd alábbi táblázatot). Az orvos el fogja majd dönteni, hogy a gyermek számára a napi egyszeri adagolás vagy a napi kétszeri adagolás a megfelelő-e. Ez az adag nem lehet magasabb, mint a felnőttek esetén javasolt adag, ami naponta kétszer 600 milligramm Darunavir Krka, 100 milligramm ritonavirrel együtt, vagy naponta egyszer 800 milligramm Darunavir Krka, 100 milligramm ritonavirrel együtt. Az orvos tájékoztatni fogja Önt, hogy a gyermeknek mennyi Darunavir Krka tablettát és mennyi ritonavirt (kapszula, tablettá vagy oldat) kell szednie. Alacsonyabb hatáserősségű tabletták is rendelkezésre állnak a megfelelő adagolás összeállításához.

A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy a Darunavir Krka tablettá megfelelő-e az Ön gyermekének.

**Napi kétszeri adagolás**

Testtömeg	Egy adag
15 és 30 kilogramm között	naponta kétszer 375 milligramm Darunavir Krka + 50 milligramm ritonavir.
30 és 40 kilogramm között	naponta kétszer 450 milligramm Darunavir Krka + 60 milligramm ritonavir.
40 kilogramm felett*	naponta kétszer 600 milligramm Darunavir Krka + 100 milligramm ritonavir.

\* A 12 éves vagy idősebb és legalább 40 kilogrammos gyermekek és serdülők esetén gyermeke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy a napi egyszeri 800 milligrammos Darunavir Krka adagolás alkalmazható-e. Ez ezekkel a 600 milligrammos tablettákkal nem adható be! A Darunavir Krka egyéb hatáserősségeiben is kapható.

**Napi egyszeri adagolás**

Testtömeg	Egy darunavir adag	Egy ritonavir <sup>a</sup> adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm
40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm

<sup>a</sup> ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

**Útmutatások gyermekek részére**

- A gyermeknek a Darunavir Krka-t mindig ritonavirrel együtt kell bevennie. A Darunavir Krka

- ritonavir nélkül nem hat megfelelően.
- A gyermeknek a Darunavir Krka és a ritonavir megfelelő adagjait naponta kétszer vagy naponta egyszer kell bevennie. Ha a Darunavir Krka-t napi kétszeri adagban rendeli, a gyermeknek egy adagot reggel, egy adagot pedig este kell bevennie. Gyermekke kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy mi a megfelelő adagolási rend a gyermeke számára.
  - A gyermeknek a Darunavir Krka-t étellel együtt kell bevennie. Étél nélkül nem hat megfelelően a Darunavir Krka. Bármilyen étellel bevehető.
  - A gyermeknek a tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel kell bevennie.

#### **Ha az előírtnál több Darunavir Krka-t vett be**

Azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Darunavir Krka-t**

Ha **6 órán belül** észébe jut, azonnal vegye be a kihagyott adagot. Mindig ritonavirral és étellel együtt vegye be. Ha több mint **6 óra után** veszi észre, hagyja ki a tablettá bevitelét, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ne hagyja abba a Darunavir Krka szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné**

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a Darunavir Krka szedését, ha jobban érzi magát. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.**

Májproblémákat jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön megkezdi a Darunavir Krka kezelést. Ha Önnél B- vagy C-típusú krónikus májgyulladás van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél a májproblémák kialakulásának nagyobb a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májproblémák okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet (bélműködés), hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a Darunavir Krka szedését.

További súlyos mellékhatások: cukorbetegség (gyakori), valamint hasnyálmirigy-gyulladás (nem gyakori).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- hányás, hányinger, hasi fájdalom vagy puffadás, emésztési zavar, bélgázképződés
- fejfájás, fáradtság, szédülés, álomosság, zsibbadás, a kéz vagy a láb szúró érzése vagy fájdalma, erőtlenedés, elalvási zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- mellkasi fájdalom, EKG-eltérések, gyors szívverés
- csökkent vagy rendellenes bőrérzékelés, bizsergés, ízérzés megváltozása, figyelemzavar, emlékezetvesztés, egyensúlyzavarok
- nehézlégzés, köhögés, orrvérzés, torokkaparás,
- a gyomor, az ajkak vagy a száj gyulladása, gyomorégés, émelygés, száj szárazsága, kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, bőfőgés
- vesekárosodás, vesekő, vizeletelési nehézség, gyakori és túlzott mennyiségű vizelet, néha éjszaka
- csalánkiütés, a bőr és egyéb szövetek (leggyakrabban az ajkak vagy a szemhéjak) súlyos duzzanata, ekcéma, erős izzadás, éjszakai izzadás, hajhullás, akne, hámló bőr, körmök elszíneződése
- izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, végtagfájdalom, csonttrikulás
- a pajzsmirigyműködés csökkenése. Ez vérvizsgálattal kimutatható.
- magas vérnyomás, kipirulás
- vörös vagy száraz szem
- láz, alsó végtagok vizenyő okozta duzzanata, rossz közérzet, érzékenység, fájdalom
- fertőzés tünetei, herpesz
- merevedési zavar, emlők megnagyobbodása
- alvászavarok, álomosság, depresszió, szorongás, szokatlan álmok, a szexuális vágy csökkenése

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

- DRESS-nek nevezett reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejt) számának emelkedésével jár, a májra, vesére és tüdőre fejt ki hatást]
- szívroham, lassú szívverés, szívdobogásérzés
- látászavar
- hidegrázás, szokatlan érzet
- zavartság és tájékozódási zavar, megváltozott hangulat, nyugtalanság
- ájulás, epilepsziás rohamok, az ízérzés zavara vagy elvesztése
- nyálkahártya sebek, vérhányás, az ajak gyulladása, száraz ajkak, bevont nyelv
- orrfolyás
- bőrelváltozások, száraz bőr
- izmok vagy ízületek merevsége, ízületi fájdalom gyulladással vagy anélkül
- a vér egyes kémiai értékeinek vagy egyes vörsejtek számának változása. Ezeket vér-/vizeletvizsgálat eredményeiből lehet megállapítani. Kezelőorvosa fogja elmagyarázni Önnek. Például: egyes fehérvérsejtek számának növekedése.

Néhány mellékhatás a Darunavir Krka-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre jellemző, ezek a következők:

- izomfájdalom, izomfeszülés vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izomrendellenességek súlyosak voltak.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Darunavir Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.  
Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Darunavir Krka?

- A készítmény hatóanyaga a darunavir. Filmtablettáként 600 milligramm darunavirt tartalmaz
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, hidroxipropilcellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid) és magnézium-sztearát (E470b) a tablettamagban és poli(vinil-alkohol), makrogol, titán-dioxidot (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172) a filmbevonatban.

### Milyen a Darunavir Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Narancsos-barna, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán S2 jelöléssel ellátva. A tabletták mérete: 19,5 × 10 mm.

A Darunavir 600 mg filmtabletta 30 (1 × 30 db, 1 tartály), 60 (2 × 30 db, 2 tartály), 90 (3 × 30 db, 3 tartály) és 180 (6 × 30 db, 6 tartály) filmtablettát tartalmazó tartályban és dobozban érhető el.

Nem feltétlenül minden kiszerelés keürl kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

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

**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**

QUALIA PHARMA S.A.  
Τηλ: +30 210 6256177

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 81

**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 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 751 1888

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.