

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 75 mg potahované tablety  
Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety  
Darunavir Mylan 300 mg potahované tablety  
Darunavir Mylan 600 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Darunavir Mylan 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 75 mg.

### Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 150 mg.

### Darunavir Mylan 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 300 mg.

### Darunavir Mylan 600 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

### Darunavir Mylan 75 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 9,7 mm x 4,6 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně a „DV1“ na druhé straně.

### Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky o velikosti přibližně 12,75 mm x 6,3 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně a „DV2“ na druhé straně.

### Darunavir Mylan 300 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 16,5 mm x 8,2 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně tablety a „DV3“ na druhé straně.

### Darunavir Mylan 600 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 21,2 mm x 10,6 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně a „DV5“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg lze užít k zajištění vhodného dávkování (viz bod 4.2):

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

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

### *Dospělí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky*

Doporučené dávkování je 600 mg dvakrát denně současně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg lze využít pro sestavení 600mg dávky dvakrát denně.

Užití 75mg a 150mg tablet k dosažení doporučené dávky je vhodné, pokud existuje možnost hypersenzitivity na specifické barvivo nebo v případě potíží s polykáním 300mg nebo 600mg tablet. Dříve, než tablety darunaviru předepíšete, je třeba u malých dětí posoudit, zda jsou schopny polykat neporušené tablety. U malých dětí, které nejsou schopny tabletu spolknout, ověřte, zda nejsou k dispozici vhodnější přípravky obsahující darunavir.

### *Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky*

Doporučené dávkování pro dosud antiretrovirotiky neléčené pacienty viz souhrn údajů o přípravku pro darunaviru 400 mg a 800 mg ve formě tablet.

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

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

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

<sup>a</sup> s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

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

Doporučuje se užívat darunavir dvakrát denně s ritonavirem podávaný spolu s jídlem.

Doporučuje se užívat darunavir jednou denně současně s ritonavirem, podávaný spolu s jídlem u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)\*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk  $\geq 100$  buněk  $\times 10^6/l$ .

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

Dávkování darunaviru a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů je uvedeno v tabulce níže. Doporučená dávka darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru nesmí přesáhnout doporučenou dávku pro dospělé (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně).

<b>Doporučená dávka tablet darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> pro již dříve léčené pediatrické pacienty (3 až 17 let)</b>		
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka (jednou denně s jídlem)</b>	<b>Dávka (dvakrát denně s jídlem)</b>
$\geq 15$ kg až < 30 kg	600 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	375 mg darunaviru/50 mg ritonaviru dvakrát denně
$\geq 30$ kg až < 40 kg	675 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	450 mg darunaviru/60 mg ritonaviru dvakrát denně
$\geq 40$ kg	800 mg darunaviru/100 mg ritonaviru jednou denně	600 mg darunaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně

<sup>a</sup> s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

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

Užití pouze tablet po 75 mg nebo 150 mg k dosažení doporučené dávky darunaviru může být vhodné v případě možné hypersenzitivity na specifické barvivo.

#### *Doporučení při vynechání dávky*

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

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Pediatrická populace*

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

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

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

### *Těhotenství a období po porodu*

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

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

### Způsob podání

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

Současné podávání rifampicinu s darunavirem a s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.5).

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

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

Současné užívání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s léčivými látkami, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod. K těmto léčivým látkám patří např.:

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

Darunavir se váže především na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

#### Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

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

#### Pediatrická populace

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

#### Těhotenství

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

#### Starší populace

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

#### Závažné kožní reakce

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

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

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

### Hepatotoxicita

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

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

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

### Pacienti se souběžnými onemocněními

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Pacienti s hemofilií*

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

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

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

### Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované

antiretrovirové terapii (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

### Imunorestituční zánětlivý syndrom

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

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

### Interakce s léčivými přípravky

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

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným darunavirem jednou denně může vést k nižším než optimálním  $C_{min}$ . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunavir, má se použít dávkovací schéma darunavir/ritonavir 600 mg /100 mg dvakrát denně (bod 4.5).

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

Přípravek Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

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

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

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

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity



CYP2D6 v přítomnosti darunaviru/ritonaviru, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmto léčivým přípravkům, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

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

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

#### *Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru/ritonaviru*

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

#### **Tabulka interakcí**

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

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

<b>INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY</b>		
<b>Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce Změna geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>HIV ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<b><i>Inhibitory přenosu řetězce integrázy</i></b>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru ↓ 22 % C <sub>24h</sub> dolutegraviru ↓ 38% C <sub>max</sub> dolutegraviru ↓ 11 % dolutegravir ↔* * použitím zkřížené studie srovnávající s předešlými farmakokinetickými údaji	Darunavir podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegravirem může být užíván bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.

<b>Nukleo(s)tíidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</b>		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C <sub>min</sub> didanosinu ND C <sub>max</sub> didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↔ C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání kombinace darunavir/ritonavir s jídlem.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně <sup>‡</sup>	AUC tenofoviru ↑ 22 % C <sub>min</sub> tenofoviru ↑ 37 % C <sub>max</sub> tenofoviru ↑ 24 % # AUC darunaviru ↑ 21 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↑ 24 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s tenofovir-disoproxilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých cest vylučování ostatních NRTI zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace darunaviru podávaná společně s nízkou dávkou ritonaviru může být užívána s těmito NRTI bez úpravy dávkování.
<b>Nenukleo(s)tíidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzů ↑ 21 % C <sub>min</sub> efavirenzů ↑ 17 % C <sub>max</sub> efavirenzů ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 31 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzů na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzů.  Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C <sub>min</sub> . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunavir/ritonavir, má se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37 % C <sub>min</sub> etravirinu ↓ 49 % C <sub>max</sub> etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C <sub>min</sub> darunaviru ↔ C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování.

Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C <sub>min</sub> nevirapinu ↑ 47 % C <sub>max</sub> nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování.
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 178 % C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 11 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.
<b>HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C <sub>min</sub> atazanaviru ↑ 52 % C <sub>max</sub> atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C <sub>min</sub> darunaviru ↔ # C <sub>max</sub> darunaviru ↔  Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně	Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.
Indinavir 800 mg dvakrát denně	AUC indinaviru ↑ 23 % C <sub>min</sub> indinaviru ↑ 125 % C <sub>max</sub> indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↑ 44 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↑ 11 %  Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně	Pokud je indinavir užíván v kombinaci s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě intolerance přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně.

Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↓ 26 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 42 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C <sub>min</sub> sachinaviru ↓ 18 % C <sub>max</sub> sachinaviru ↓ 6 %  Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně	Kombinace darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje.
<b>HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně  Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C <sub>min</sub> lopinaviru ↑ 23 % C <sub>max</sub> lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38% <sup>‡</sup> C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 51 % <sup>‡</sup> C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 21 % <sup>‡</sup> AUC lopinaviru ↔ C <sub>min</sub> lopinaviru ↑ 13 % C <sub>max</sub> lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 55 % C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 21 % <sup>‡</sup> založeno na nenormalizovaných hodnotách dávek	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současně podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANTAGONISTÉ CCR5</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C <sub>min</sub> maraviroku ND C <sub>max</sub> maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru má být 150 mg dvakrát denně.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU</b>		
Alfuzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir zvýší plazmatické koncentrace afluzosinu. (inhibice CYP3A)	Současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANESTETIKA</b>		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován darunavirem podávaným současně s nízkou dávkou ritonaviru.	Současné užívání darunaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.

<b>ANTIANGINÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA</b>		
<p>Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon</p> <p>Amiodaron Bepridil Dronedaron Chinidin Ranolazin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že darunavir zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)</p>	<p>Je třeba opatrnosti a je doporučeno monitorování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s darunavirem spolu s nízkou dávkou ritonaviru.</p> <p>Darunavir spolu s nízkou dávkou ritonaviru podávaný s amiodaronem, bepridilem, dronedaronem, chinidinem, nebo ranolazinem je kontraindikován (viz bod 4.3).</p>
<p>Digoxin 0,4 mg jednorázová dávka</p>	<p>AUC digoxinu ↑ 61 % C<sub>min</sub> digoxinu ND C<sub>max</sub> digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice Pgp)</p>	<p>U pacientů, kteří jsou léčeni darunavirem/ritonavirem, se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k úzkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu má být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.</p>
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<p>Klarithromycin 500 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC klarithromycinu ↑ 57 % C<sub>min</sub> klarithromycinu ↑ 174 % C<sub>max</sub> klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C<sub>min</sub> darunaviru ↑ 1 % # C<sub>max</sub> darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s darunavirem/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice Pgp)</p>	<p>Při kombinaci klarithromycinu s darunavirem souběžně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, je nutná opatrnost.</p> <p>U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klaritromycin pro doporučenou dávku.</p>
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
<p>Apixaban Dabigatran-etexilát Rivaroxaban</p>	<p>Nebylo studováno. Současné užívání darunaviru s těmito antikoagulancii může zvýšit jejich koncentrace. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)</p>	<p>Použití darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru a těmito antikoagulancii se nedoporučuje.</p>
<p>Warfarin</p>	<p>Nebylo studováno. Při současném užívání darunaviru a nízkých dávek ritonaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.</p>	<p>Při užívání warfarinu s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru má být sledován INR (International Normalized Ratio).</p>
<b>ANTIKNVULZIVA</b>		
<p>Fenobarbital Fenytoin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru a jeho farmakokinetického posilovače v plazmě. (indukce enzymů CYP450)</p>	<p>Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru se v kombinaci s těmito látkami nemá užívat.</p>

Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C <sub>min</sub> karbamazepinu ↑ 54 % C <sub>max</sub> karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 15 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Pro darunavir/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat darunavir/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání kombinace darunavir/ritonavir může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %.
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného darunaviru s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se podává darunavir s nízkými dávkami ritonaviru současně s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
Paroxetin 20 mg jednou denně  Sertralin 50 mg jednou denně  Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	AUC paroxetinu ↓ 39% C <sub>min</sub> paroxetinu ↓ 37% C <sub>max</sub> paroxetinu ↓ 36% AUC <sup>#</sup> darunaviru ↔ C <sub>min</sub> <sup>#</sup> darunaviru ↔ C <sub>max</sub> <sup>#</sup> darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49% C <sub>min</sub> sertralinu ↓ 49% C <sub>max</sub> sertralinu ↓ 44% AUC <sup>#</sup> darunaviru ↔ C <sub>min</sub> <sup>#</sup> darunaviru ↓ 6% C <sub>max</sub> <sup>#</sup> darunaviru ↔  Současné užívání darunaviru souběžně podávaného s nízkou dávkou ritonaviru a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Pokud jsou antidepresiva současně podávána s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď.  Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává darunavir s nízkou dávkou ritonaviru s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	Vorikonazol nemá být užíván současně s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.

Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Darunavir může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik a posakonazol, isavukonazol, itraconazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka itraconazolu překročit 200 mg.
Klotrimazol	Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC <sub>24h</sub> darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	
<b>ANTIURATIKA</b>		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je kolchicin s darunavirem s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).
<b>ANTIMALARIKA</b>		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C <sub>min</sub> artemetheru ↔ C <sub>max</sub> artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C <sub>min</sub> dihydroartemisininu ↔ C <sub>max</sub> dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C <sub>min</sub> lumefantrinu ↑ 126 % C <sub>max</sub> lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 13 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinaci darunaviru a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
<b>ANTITUBERKULOTIKA</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a darunaviru v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.  Současné podávání rifampicinu s darunavirem a ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg obden</p>	<p>AUC** rifabutinu ↑ 55 % C<sub>min</sub>** rifabutinu ↑ ND C<sub>max</sub>** rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C<sub>min</sub> darunaviru ↑ 68 % C<sub>max</sub> darunaviru ↑ 39 % ** součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit)</p> <p>Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C<sub>max</sub> zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí.</p> <p>(Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání darunaviru se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.</p>	<p>U pacientů léčených kombinací darunaviru podávaného s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu.</p> <p>Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV.</p> <p>Na základě bezpečnostního profilu kombinace darunavir/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace darunavir/ritonavir.</p> <p>Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den.</p>
<b>CYTOSTATIKA</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že zesílený darunavir zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami.</p> <p>Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.</p> <p>Současné použití everolimu a darunaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.</p>
<b>ANTIAGREGAČNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
<p>Tikagrelor</p>	<p>Nebylo studováno. Současné podání s darunavirem potencovaným nízkou dávkou ritonaviru může vést k významnému zvýšení expozice tikagreloru.</p>	<p>Současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Je doporučeno použití jiných antiagregačních přípravků, které nejsou ovlivněny inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrelu).</p>



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

Dexamethason (systémově podávaný)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason má být v kombinaci s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru užíván s opatrností.
<b>ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU</b>		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo přípravků zlepšujících jeho farmakokinetiku. (indukce CYP3A)	Při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu.
<b>PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)</b>		
<b><i>Inhibitory proteázy NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné použití darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Boceprevir 800 mg třikrát denně	AUC bocepreviru ↓ 32 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 35 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 25 % AUC darunaviru ↓ 44 % C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 59 % C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 36 %	Kombinace darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s boceprevirem se nedoporučuje.
Simeprevir	AUC simepreviru ↑ 159% C <sub>min</sub> simepreviru ↑ 358% C <sub>max</sub> simepreviru ↑ 79% AUC darunaviru ↑ 18% C <sub>min</sub> darunaviru ↑ 31% C <sub>max</sub> darunaviru ↔  Ve studii interakcí byla dávka 50 mg simepreviru při současném podávání darunaviru/ritonaviru srovnávána s dávkou 150 mg ve skupině léčené samotným simeprevirem.	Není doporučeno současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a simepreviru.
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje koncentrace darunaviru a ritonaviru v plazmě. (indukce CYP450)	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, musí ukončit její užívání a v případě možnosti je nutné zkontrolovat virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.

<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C <sub>min</sub> atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C <sub>max</sub> atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednorázová dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % <sup>¶</sup> C <sub>min</sub> pravastatinu ND C <sub>max</sub> pravastatinu ↑ 63 % <sup>¶</sup> u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinašobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % <sup>  </sup> C <sub>max</sub> rosuvastatinu ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základě publikovaných údajů o darunaviru/ritonaviru	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
<b>JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ</b>		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencovaný darunavir zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)
<b>ANTAGONISTÉ H<sub>2</sub>-RECEPTORŮ</b>		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C <sub>min</sub> darunaviru ↔ # C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů bez úpravy dávkování.
<b>IMMUNOSUPRESIVA</b>		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude při současném užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru zvýšena. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické monitorování imunosupresivní látky.  Současné použití everolimu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.

<b>INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ</b>		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
<b>OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH</b>		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C <sub>min</sub> R(-) methadonu ↓ 15 % C <sub>max</sub> R(-) methadonu ↓ 24 %	Při zahájení společného podávání s darunavirem/ritonavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Zvýšení dávky methadonu však může být nutné při současném podávání po delší období vzhledem k indukci metabolismu ritonavirem. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C <sub>min</sub> buprenorfinu ↔ C <sub>max</sub> buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C <sub>min</sub> norbuprenorfinu ↑ 71 % C <sub>max</sub> norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C <sub>min</sub> naloxonu ND C <sub>max</sub> naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný darunavir zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.
<b>HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	S darunavirem/ritonavirem nebylo studováno.	Pokud se darunavir podává s přípravky obsahujícími drospirenon, je vzhledem k možnému vzniku hyperkalémie doporučeno klinické sledování.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % <sup>β</sup> C <sub>min</sub> ethinylestradiolu ↓ 62 % <sup>β</sup> C <sub>max</sub> ethinylestradiolu ↓ 32 % <sup>β</sup> AUC norethisteronu ↓ 14 % <sup>β</sup> C <sub>min</sub> norethisteronu ↓ 30 % <sup>β</sup> C <sub>max</sub> norethisteronu ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirem/ritonavirem	Při současném užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody.  Pacientky, které užívají estrogenu v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficience.

<b>INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)</b>		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí <sup>#</sup> byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jednorázové dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jednorázové dávky 25 mg sildenafilu současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafilem, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
<b>INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C <sub>min</sub> darunaviru ↔ # C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování darunaviru.

<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Zoldipem	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání darunaviru/ritonaviru může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků.  Společné podání s parenterálně podávaným midazolamem a darunavirem současně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje o společném podávání parenterálně podávaného midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání darunaviru s těmito sedativy/hypnotiky a má být zváženo snížení dávky sedativ/hypnotik. Společné podání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s parenterálně podávaným midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.
Midazolam (perorální) Triazolam		Darunavir s ritonavirem v nízké dávce je s triazolamem nebo perorálním midazolamem kontraindikován (viz bod 4.3)

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

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

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn profilu bezpečnosti

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

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
Méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
Vzácné	zvýšení počtu eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, (léková) hypersenzitivita
<i>Endokrinní poruchy</i>	
Méně časté	hypotyreóza, zvýšení hladiny thyreostimulačního hormonu v krvi

<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Časté	diabetes mellitus, hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
Méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, inzulinová rezistence, snížení hladiny HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení hladiny laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	insomnie
Méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, abnormální sny, noční můry, snížení libida
Vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
Méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
Vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
Méně časté	konjunktivální hyperemie, suché oko
Vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
Méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužení QT na EKG, tachykardie
Vzácné	akutní infarkt myokardu, sinusová bradykardie, palpitate
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
Vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	průjem
Časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení hladiny krevních amyláz, dyspepsie, abdominální distenze, flatulence
Méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, , regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení hladiny lipáz, říhání, orální dysestezie
Vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk



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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Vyrážka*

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

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících darunavir/ritonavir + raltegravir ve srovnání

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

#### *Metabolické parametry*

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

#### *Muskuloskeletální abnormality*

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

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

#### *Imunorestituční zánětlivý syndrom*

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

#### *Krvácení u pacientů s hemofilii*

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

#### Další skupiny pacientů

##### *Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### **4.9 Předávkování**

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

Proti předávkování darunavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování darunavirem spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Antivirové účinky *in vitro*

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

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

#### Rezistence

Selekce *in vitro*-rezistentního viru darunaviru z divokého (terénního) typu HIV-1 byla zdlouhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM.

Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Sníženou citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nelze vysvětlovat vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (*TITAN* a souhrnná analýza z hodnocení *POWER 1, 2 a 3* a *DUET 1 a 2*) ukázaly, že virologická odpověď na darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více

darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozího násobku změny účinné koncentrace (EC<sub>50</sub>) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a horní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí FC ≤ 10 jsou citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 mají sníženou citlivost; izoláty s FC > 40 jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

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

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

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

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

<sup>a</sup> TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

<sup>b</sup> seznam IAS-USA

### Zkřížená rezistence

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

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

### Klinické výsledky

Dospělí pacienti

Výsledky klinických hodnocení u dosud neléčených pacientů jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro 400mg a 800mg tablety darunaviru.

Účinnost 600 mg darunaviru dvakrát denně podávaného se 100 mg ritonaviru dvakrát denně u pacientů již léčených ART

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

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

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

TITAN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně + OBR N = 297	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Dopotčítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

<sup>c</sup> NC = F

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

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

ODIN			
Výstupy	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR N = 294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR N = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S počáteční HIV-1 RNA (kopií/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 <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)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

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

<sup>d</sup> Rozdíly ve středních hodnotách

<sup>e</sup> Poslední pozorování bylo dupočítáno

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

Kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10<sup>6</sup>/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

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

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

POWER 1 a POWER 2 sloučené údaje						
Výstupy	Týden 48			Týden 96		
	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	Kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě
HIV RNA < 50 kopií/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>
Průměrná změnapočtu buněk CD4+od výchozího stavu (x 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> Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Poslední pozorování bylo dopočítáno

<sup>c</sup> 95% interval spolehlivosti

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

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

#### Základní genotyp nebo fenotyp a virologické výsledky

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

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

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

<sup>b</sup> násobek změny v EC<sub>50</sub>

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

<sup>d</sup> „Pacienti dosud neléčení ENF“ jsou pacienti, kteří užívali ENF poprvé

#### Pediatričtí pacienti

Výsledky klinických studií u pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirovými léky ve věku od 12 do 17 let viz souhrn údajů o přípravku pro 400mg a 800mg tablety darunaviru.

Pediatrická populace – pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

**DELPHI** je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirotiky. Tito pacienti dostávali darunavir/ritonavir dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky (viz bod 4.2 – doporučené dávkování podle tělesné hmotnosti). Virologická odpověď byla definována jako snížení virového zatížení HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log<sub>10</sub> oproti výchozímu stavu.

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

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

<sup>a</sup> Dopotčítávání podle algoritmu TLOVR.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Dopotčítáno podle algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> NC = F

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



## *Těhotenství a období po porodu*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace  $\alpha_1$ -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

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

### Absorpce

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

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

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti nízké dávky ritonaviru o 30 % nižší než při užívání s jídlem. Tablety darunaviru proto mají být užívány spolu s ritonavirem a s jídlem. Druh potravin expozici darunaviru neovlivňuje.

### Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein.

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

### Biotransformace

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

### Eliminace z organismu

Po dávce 400/100 mg kombinace  $^{14}\text{C}$ -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 %  $^{14}\text{C}$ -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě  $^{14}\text{C}$ -darunaviru

nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

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

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pohlaví*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Těhotenství a období po porodu*

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/400 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

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

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

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

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

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> a C<sub>min</sub> celkového darunaviru v těle o 31 %, 31 %, resp. 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> a C<sub>min</sub> o 29 %, 32 %, resp. 50 % nižší než po porodu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu mláďat přežívajících během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 - 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany. Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se darunavir s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Mikrokrytalická celulóza  
Krospovidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hypromelosa  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý  
Makrogol  
Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Použitelnost po prvním otevření lahvičky HDPE: 100 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Darunavir Mylan 75 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahuje 480 tablet a 480x1 tablet.  
Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 480 tablet a 480x1 tablet.  
HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 480 tablet.

#### Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahuje 240 tablet a 240x1 tablet.  
Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 240 tablet a 240x1 tablet.  
HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 60 a 240 tablet.

#### Darunavir Mylan 300 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahuje 30, 60 a 120 tablet a 120x1 tablet.  
Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 30, 60 a 120 tablet a 120x1 tablet.  
HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 30 a 120 tablet.

Darunavir Mylan 600 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahuje 30 a 60 tablet a 60x1 tablet.

Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 30 a 60 tablet a 60x1 tablet.

HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 30, 60 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky týkající se likvidace.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Darunavir Mylan 75 mg potahované tablety

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005

Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety

EU/1/16/1140/006

EU/1/16/1140/007

EU/1/16/1140/008

EU/1/16/1140/009

EU/1/16/1140/010

EU/1/16/1140/011

Darunavir Mylan 300 mg potahované tablety

EU/1/16/1140/012

EU/1/16/1140/013

EU/1/16/1140/014

EU/1/16/1140/015

EU/1/16/1140/016

EU/1/16/1140/017

EU/1/16/1140/018

EU/1/16/1140/019

EU/1/16/1140/020

EU/1/16/1140/021

Darunavir Mylan 600 mg potahované tablety

EU/1/16/1140/030

EU/1/16/1140/031

EU/1/16/1140/032

EU/1/16/1140/033

EU/1/16/1140/034

EU/1/16/1140/035

EU/1/16/1140/036

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4 leden 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety  
Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety velikosti přibližně 19,2 mm na 9,6 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně a „DV4“ na druhé straně.

Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Bílé až krémově bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety velikosti přibližně 21,2 mm na 10,6 mm, s vyraženým „M“ na jedné straně a „DV8“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

Darunavir podávaný současně s kobicistatem je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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



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

### Dávkování

Darunavir musí být vždy podáván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby darunavirem přihlédnuto k údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru. Kobicistat není indikován v dávkovacím režimu dvakrát denně ani u pediatrické populace.

#### *Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými*

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety 400 mg a 800 mg darunaviru lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.

#### *Dospělí pacienti již léčení antiretrovirovými*

Doporučené dávkování je následující:

- U již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)\*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk  $\geq 100$  buněk  $\times 10^6/l$  (viz bod 4.1), lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety 400 mg a 800 mg darunaviru lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.
- U všech ostatních již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování 600 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Uvedeno v souhrnech údajů o přípravku darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg nebo 600 mg.

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

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

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávané spolu s jídlem. Dávka kobicistatu podávaná spolu s darunavirem u dětí mladších než 18 let věku nebyla stanovena.

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

Dávka kobicistatu podávaná spolu s darunavirem u dětí mladších než 18 let věku nebyla stanovena.

Doporučený dávkovací režim je následující:

- u již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)\*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk  $\geq 100$  buněk  $\times 10^6/l$  (viz bod 4.1) lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávaných spolu s jídlem. Tablety 400 mg a 800 mg darunaviru lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.
- u všech ostatních již dříve antiretrovirovými léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování uvedeno v Souhrnech údajů o přípravku darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg.

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

#### *Doporučení při vynechání dávky*

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

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, a proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů.

Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírné zvýšení sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Z tohoto důvodu může být zavádějící použití clearance kreatininu jako odhad renální eliminace. Kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky darunaviru by proto neměl být zahájen u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min, jestliže jakákoli souběžná medikace vyžaduje úpravu dávky na základě clearance kreatininu : např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir - disoproxyl (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir dipovoxil.

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

#### *Pediatriká populace*

Darunavir se nemá používat u pediatrických pacientů mladších 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kg (viz bod 4.4. a 5.3).

*Pediatričtí pacienti dosud neléčení antiretroviroty (3 až 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)*  
Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně spolu s jídlem.

*Pediatričtí pacienti již léčení antiretroviroty (3 až 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)*

U pacientů, kteří mají zkušenost s léčbou antiretroviroty bez\_DRV-RAMs\*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk  $\geq$  100 buněk  $\times 10^6/l$ , lze použít režim 800 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně užívaný s jídlem.

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

Doporučení pro dávkování u dětí viz souhrn údajů o přípravku pro darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablety.

Dávka kobicistatu, která se má použít spolu s darunavirem, nebyla u této populace pacientů stanovena.

#### Těhotenství a období po porodu

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

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

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba viz body 4.4, 4.6 a 5.2 darunavirem/kobicistatem během

těhotenství zahajovat, a ženy, které během léčby darunavirem/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit darunavir/ritonavir.

### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

Týká se darunaviru zesíleného účinkem buď ritonaviru, nebo kobicistatu:

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

Týká se darunaviru zesíleného účinkem buď kobicistatu, pokud není zesílen ritonavirem:

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

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

Darunavir se váže především na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

#### Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

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

#### Pediatrická populace

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

#### *Těhotenství*

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

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin  $C_{min}$  okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se léčba darunavirem/kobicistatem během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby darunavirem /kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

#### Starší populace

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

#### Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu ( $n = 3\ 063$ ) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením hladiny aminotransferáz. Vzácně ( $< 0,1$  %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = Poléková

kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během - postmarketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu kombinací darunavir/ritonavir okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat závažnou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, myalgie a artralgie, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

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

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

### Hepatotoxicita

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

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

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

### Pacienti se souběžnými onemocněními

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

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

#### *Pacienti s hemofilii*

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

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

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

#### Osteonekróza

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

#### Imunorestituční zánětlivý syndrom

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

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

#### Interakce s léčivými přípravky

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

#### *Zvýšení farmakokinetického účinku a současně užívané léky*

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

- Darunavir zesílený kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A: současné užívání darunaviru/kobicistatu spolu se silnými induktory CYP3A je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání se slabými až středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Současné užívání darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu

s lopinavirem/ritonavirem, rifampicinem a rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je kontraindikováno (viz bod 4.5).

- Na rozdíl od ritonaviru nemá kobicistat žádné indukující účinky na enzymy nebo transportní proteiny (viz bod 4.5). V případě převodu z ritonaviru na kobicistat ke zlepšení farmakokinetiky je v prvních dvou týdnech léčby darunivirem/kobicistatem vyžadována opatrnost, zejména v případě, že byla titrována nebo upravována dávka jakýchkoli současně užívaných léčivých přípravků při použití ritonavitu ke zlepšení farmakokinetiky. V těchto případech může být potřeba snížit dávky současně užívaných přípravků.

Podání efavirenzu v kombinaci s darunavirem jednou denně může vést k nižším než optimálním  $C_{min}$ . Je-li nutno podat efavirenz v kombinaci s darunavirem, má se použít dávkovací schema darunavir/ritonavir 600 mg /100 mg dvakrát denně. Viz souhrn údajů o přípravku pro tablety darunaviru 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg (bod 4.5).

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

Přípravek Darunavir Mylan 400 mg a 800 mg potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

##### **Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru (ritonavir pro zlepšení farmakokinetiky)**

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

Současné užívání darunaviru a ritonaviru s jinými léčivými přípravky, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 se nedoporučuje a je třeba zvýšené opatrnosti. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže (např. indinavir, azolová antimykotika jako klotrimazol).

##### **Léčivé přípravky ovlivňující expozici darunaviru (kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky)**

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány CYP3A a současné užívání s induktory CYP3A může vést k poklesu plazmatické expozice darunaviru. Darunavir zesílený kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A než ritonavir zesílený darunavirem: současné užívání darunaviru/kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (např. třezalka tečkovaná, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se slabými až středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, flutikason a bosentan) se nedoporučuje (viz tabulka interakcí níže).

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

### **Přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem zesíleným ritonavirem**

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

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

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s přípravkem, který je farmakokinetickým zesilovačem (viz body 4.4 a 5.2).

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

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

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

### **Přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem zesíleným kobicistatem**

Doporučení pro darunavir zesílený ritonavirem s ohledem na substráty CYP3A4, CYP2D6, p-glykoprotein, OATP1B1 a OATP1B3 jsou odpovídající také pro darunavir zesílený kobicistatem (viz kontraindikace a doporučení uvedené v části výše). Kobicistat 150 mg užívaný s 800 mg darunaviru jednou denně zlepšuje farmakokinetické parametry darunaviru srovnatelným způsobem jako ritonavir (viz bod 5.2).

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

### **Tabulka interakcí**

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

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

Profil interakcí darunaviru záleží na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat používán ke zlepšení farmakokinetiky proto se mohou u darunaviru lišit doporučení o současně užívané medikaci



v závislosti na tom, zda je látka zesílena ritonavirem nebo kobicistatem. Studie interakcí uvedené níže nebyly provedeny s darunavirem zesíleným kobicistatem. Stejná doporučení lze aplikovat i přestože nejsou specificky indikovány. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

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

Interakční profil darunaviru závisí na tom, zda se pro zlepšení farmakokinetiky použije ritonavir nebo kobicistat. Darunavir může mít různá doporučení pro současně užívané přípravky v závislosti na tom, zda je účinek látky zesílený ritonavirem nebo kobicistatem. V tabulce níže je uveden konkrétní přípravek na zlepšení farmakokinetiky, pokud se doporučení liší. V případě, že jsou doporučení stejná pro darunavir současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nebo kobicistatu, užívá se označení „zesílený darunavir“.

<b>INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY</b>		
<b>Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti</b>	<b>Interakce Změna geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání</b>
<b>HIV ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<b><i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i></b>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru $\downarrow$ 22 % C <sub>24h</sub> dolutegraviru $\downarrow$ 38% C <sub>max</sub> dolutegraviru $\downarrow$ 11 % dolutegravir $\leftrightarrow$ * * použitím zkřížené studie srovnávající s předešlými farmakokinetickými údaji	Zesílený darunavir s dolutegravirem může být užívána bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Zesílený darunavir podávaný společně s ritonavirem a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.
<b><i>Nukleo(s)tídové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i></b>		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu $\downarrow$ 9 % C <sub>min</sub> didanosinu ND C <sub>max</sub> didanosinu $\downarrow$ 16 % AUC darunaviru $\leftrightarrow$ C <sub>min</sub> darunaviru $\leftrightarrow$ C <sub>max</sub> darunaviru $\leftrightarrow$	Kombinaci zesíleného darunaviru podávaného společně s ritonavirem a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání kombinace darunavir/ritonavir s jídlem.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně <sup>‡</sup>	AUC tenofoviru $\uparrow$ 22 % C <sub>min</sub> tenofoviru $\uparrow$ 37 % C <sub>max</sub> tenofoviru $\uparrow$ 24 % #AUC darunaviru $\uparrow$ 21 % # C <sub>min</sub> darunaviru $\uparrow$ 24 % # C <sub>max</sub> darunaviru $\uparrow$ 16 % ( $\uparrow$ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván zesílený darunavir podávaný s ritonavirem v kombinaci s tenofovir-disoproxiem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.  Darunavir současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud je clearance kreatininu použita na úpravu dávky tenofovir-disoproxilu, viz bod 4.4.

Emtricitabin/tenofovir- alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s potencovaným darunavirem, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých cest vylučování ostatních NRTI zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a zesíleného darunaviru.	Kombinace darunaviru podávaná společně s nízkou dávkou ritonaviru může být užívána s těmito NRTI bez úpravy dávkování.  Darunavir současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud se clearance kreatininu používá na úpravu dávky emtricitabinu nebo lamivudinu viz bod 4.4
<b>Nenukleo(s)tidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirentu ↑ 21 % C <sub>min</sub> efavirentu ↑ 17 % C <sub>max</sub> efavirentu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 31 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirentu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání darunaviru podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirentu.  Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C <sub>min</sub> . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací darunavir/ritonavir, má se použít režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).  Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37% C <sub>min</sub> etravirinu ↓ 49 % C <sub>max</sub> etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C <sub>min</sub> darunaviru ↔ C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinací darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirinem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování.  Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C <sub>min</sub> nevirapinu ↑ 47 % C <sub>max</sub> nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinací darunavir podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování.  Současné užívání darunaviru/kobicistatu se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 178 % C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 11 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Zesílený darunavir a rilpivirin lze použít bez úpravy dávkování.

<b>HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru*</b>		
<p>Atazanavir 300 mg jednou denně</p>	<p>AUC atazanaviru ↔  <math>C_{\min}</math> atazanaviru ↑ 52 %  <math>C_{\max}</math> atazanaviru ↓ 11 %  # AUC darunaviru ↔  # <math>C_{\min}</math> darunaviru ↔  # <math>C_{\max}</math> darunaviru ↔</p> <p>Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně  Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně</p>	<p>Kombinaci darunaviru podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.</p> <p>Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.2).</p>
<p>Indinavir 800 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC indinaviru ↑ 23 %  <math>C_{\min}</math> indinaviru ↑ 125 %  <math>C_{\max}</math> indinaviru ↔  # AUC darunaviru ↑ 24 %  # <math>C_{\min}</math> darunaviru ↑ 44 %  # <math>C_{\max}</math> darunaviru ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně  Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně</p>	<p>Pokud je indinavir užíván v kombinaci s darunavirem podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě intolerance přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně.</p> <p>Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.2).</p>
<p>Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně</p>	<p># AUC darunaviru ↓ 26 %  # <math>C_{\min}</math> darunaviru ↓ 42 %  # <math>C_{\max}</math> darunaviru ↓ 17 %  AUC sachinaviru ↓ 6 %  <math>C_{\min}</math> sachinaviru ↓ 18 %  <math>C_{\max}</math> sachinaviru ↓ 6 %</p> <p>Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně  Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně</p>	<p>Kombinace darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje.</p> <p>Darunavir podávaný současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.2).</p>

<b>HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C <sub>min</sub> lopinaviru ↑ 23 % C <sub>max</sub> lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38% <sup>‡</sup> C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 51 % <sup>‡</sup> C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 21 % <sup>‡</sup> AUC lopinaviru ↔ C <sub>min</sub> lopinaviru ↑ 13 % C <sub>max</sub> lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 55 % C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 21 % <sup>‡</sup> založeno na hodnotách nenormalizovaných hodnotách dávek	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání zesíleného darunaviru s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně		
<b>ANTAGONISTÉ CCR5</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C <sub>min</sub> maraviroku ND C <sub>max</sub> maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání se zesíleným darunavirem má být 150 mg dvakrát denně.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU</b>		
Alfuzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir zvýší plazmatické koncentrace afluzosinu. (inhibice CYP3A)	Současné podávání zesíleného darunaviru s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANESTETIKA</b>		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován zesíleným darunavirem.	Současné užívání se zesíleným darunavirem může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
<b>ANTIANGIÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon	Nebylo studováno. Očekává se, že darunavir zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno monitorování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána se zesíleným darunavirem.
Amiodaron Bepidil Dronedaron Chinidin Ranolazin		Zesílený darunavir a amiodaron, bepidil, dronedaron, chinidin, nebo ranolazin je kontraindikován (viz bod 4.3).
Digoxin 0,4 mg jednorázová dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C <sub>min</sub> digoxinu ND C <sub>max</sub> digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice Pgp)	U pacientů, kteří jsou léčeni zesíleným darunavirem se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k úzkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu má být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	AUC klarithromycinu ↑ 57 % C <sub>min</sub> klarithromycinu ↑ 174 % C <sub>max</sub> klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C <sub>min</sub> darunaviru ↑ 1 % # C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s darunavirem/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice Pgp)	Při kombinaci klarithromycinu se zesíleným darunavirem, je nutná opatrnost.  U pacientů s poškozenou funkcí ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klarithromycin pro doporučenou dávku.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Apixaban Dabigatran-etexilát Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné užívání darunaviru s těmito antikoagulancii může zvýšit jejich koncentrace. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití zesíleného darunaviru a těchto antikoagulancií se nedoporučuje.
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání zesíleného darunaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu se zesíleným darunavirem má být sledován INR (International Normalized Ratio).
<b>ANTIKNVULZIVA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru v plazmě a přípravku zlepšujícího jeho farmakokinetiku. (indukce enzymů CYP450)	Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami nemá užívat.  Podávání těchto léčivých přípravků v kombinaci darunavir/kobicistat je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C <sub>min</sub> karbamazepinu ↑ 54 % C <sub>max</sub> karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 15 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Pro darunavir/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat darunavir/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání darunaviru/ritonaviru může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %.  Použití karbamazepinu s darunavirem a kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencionovaného darunaviru s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se potencionovaný darunavir podává současně s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.

<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
<p>Paroxetin 20 mg jednou denně</p> <p>Sertralin 50 mg jednou denně</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>AUC paroxetinu ↓ 39% C<sub>min</sub> paroxetinu ↓ 37% C<sub>max</sub> paroxetinu ↓ 36% AUC<sup>#</sup> darunaviru ↔ C<sub>min</sub><sup>#</sup> darunaviru ↔ C<sub>max</sub><sup>#</sup> darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49% C<sub>min</sub> sertralinu ↓ 49% C<sub>max</sub> sertralinu ↓ 44% AUC<sup>#</sup> darunaviru ↔ C<sub>min</sub><sup>#</sup> darunaviru ↓ 6% C<sub>max</sub><sup>#</sup> darunaviru ↔</p> <p>V rozporu s těmito údaji u darunaviru/ritonaviru může darunavir/kobicistat zvyšovat plazmatické koncentrace těchto antidepresiv (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A).</p> <p>Současné užívání zesíleného darunaviru a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)</p>	<p>Pokud jsou antidepresiva současně podávána se zesíleným darunavirem, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba zesíleným darunavirem mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď.</p> <p>Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává zesílený darunavir s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.</p>
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Nebylo studováno. Na základě teoretických úvah se očekává, že darunavir podávaný současně s kobicistatem zvýší plazmatické koncentrace metforminu (inhibice MATE1).	Je doporučeno pečlivé sledování pacienta a úprava dávkování metforminu u pacientů, kteří užívají darunavir s kobicistatem. (neplatí pro darunavir podávaný současně s ritonavirem)
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450 ritonavirem)	Vorikonazol nemá být užíván současně se zesíleným darunavirem, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Zesílený darunavir může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka itrakonazolu překročit 200 mg.
Klotrimazol	Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a potencovaného darunaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC <sub>24h</sub> darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	

<b>ANTIURATIKA</b>		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a zesíleného darunaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba zesíleným darunavirem, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je použití zesíleného darunaviru s kolchicinem kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.3).
<b>ANTIMALARIKA</b>		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C <sub>min</sub> artemetheru ↔ C <sub>max</sub> artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C <sub>min</sub> dihydroartemisininu ↔ C <sub>max</sub> dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C <sub>min</sub> lumefantrinu ↑ 126 % C <sub>max</sub> lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 13 % C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Kombinaci zesíleného darunaviru a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
<b>ANTITUBERKULOTIKA</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a zesíleného darunaviru se nedoporučuje.  Kombinace rifampicinu a zesíleného darunaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg obden</p>	<p>AUC** rifabutinu ↑ 55 % C<sub>min</sub>** rifabutinu ↑ ND C<sub>max</sub>** rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C<sub>min</sub> darunaviru ↑ 68 % C<sub>max</sub> darunaviru ↑ 39 % ** součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit)</p> <p>Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C<sub>max</sub> zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí.</p> <p>(Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání darunaviru se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.</p>	<p>U pacientů léčených kombinací darunavir s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu.</p> <p>Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV.</p> <p>Na základě bezpečnostního profilu kombinace darunavir/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace darunavir/ritonavir.</p> <p>Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den.</p> <p>Současné podávání darunaviru s kobicistatem a rifabutinem není doporučeno.</p>
<b>CYTOSTATIKA</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že zesílený darunavir zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně se zesíleným darunavirem, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami.</p> <p>Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik se zesíleným darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.</p> <p>Současné použití everolimu a zesíleného darunaviru se nedoporučuje.</p>
<b>ANTIAGREGAČNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
<p>Tikagrelor</p>	<p>Nebylo studováno. Současné podání se zesíleným darunavirem může vést k významnému zvýšení expozice tikagreloru.</p>	<p>Současné podávání zesíleného darunaviru s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> <p>Je doporučeno použití jiných antiagregačních přípravků, které nejsou ovlivněny inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrelu).</p>



<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Očekává se, že zesílený darunavir zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání kombinace zesíleného darunaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapinem. Zvýšená koncentrace kvetiapinu může vést ke komatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin	Nebylo studováno. Očekává se, že zesílený darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu se zesíleným darunavirem.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Souběžné podávání zesíleného darunaviru s lurasidonem, pimozidem nebo sertindolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>BETABLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že zesílený darunavir zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání zesíleného darunaviru s betablokátorů je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání zesíleného darunaviru je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně se zesíleným darunavirem, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky obsahující 100 mg ritonaviru podávány dvakrát denně současně s 50 mikrogramy flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy.  Plazmatická koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšená, pokud jsou podávány současně se zesíleným darunavirem, což vede k redukci sérových koncentrací kortisolu.	Současné užívání zesíleného darunaviru a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A (např. flutikason-propionát nebo jiné inhalační nebo nazální kortikosteroidy), může zvyšovat riziko rozvoje systémových účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převyšuje riziko, a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason pro intranazální nebo inhalační podání, musí být zváženy, zejména v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémově podávaný)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason má být v kombinaci se zesíleným darunavirem užíván s opatrností.

<b>ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU</b>		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a zesíleného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo a jeho přípravků zlepšující farmakokinetiku.	Při současném podávání s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu.  Není doporučeno současné podávání darunaviru s kobicistatem a bosentanem.
<b>PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)</b>		
<b><i>Inhibitory proteázy NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Zesílený darunavir může zvýšit expozici grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné použití zesíleného darunaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Boceprevir 800 mg třikrát denně	AUC bocepreviru ↓ 32 % C <sub>min</sub> bocepreviru ↓ 35 % C <sub>max</sub> bocepreviru ↓ 25 % AUC darunaviru ↓ 44 % C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 59 % C <sub>max</sub> darunaviru ↓ 36 %	Kombinace zesíleného darunaviru s boceprevirem se nedoporučuje.
Simeprevir	AUC simepreviru ↑ 159% C <sub>min</sub> simepreviru ↑ 358% C <sub>max</sub> simepreviru ↑ 79% AUC darunaviru ↑ 18% C <sub>min</sub> darunaviru ↑ 31% C <sub>max</sub> darunaviru ↔  Ve studii interakcí byla dávka 50 mg simepreviru při současném podávání darunaviru/ritonaviru srovnávána s dávkou 150 mg ve skupině léčené samotným simeprevirem.	Není doporučeno současné podávání zesíleného darunaviru se simeprevirem.
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace darunaviru a a přípravků zlepšujících jeho farmakokinetiku. (indukce CYP450)	Zesílený darunavir nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, musí ukončit její užívání a v případě možnosti je nutné zkontrolovat virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současné léčbě zesíleným darunavirem očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání zesíleného darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C <sub>min</sub> atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C <sub>max</sub> atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir  AUC atorvastatinu ↑ 290 % <sup>Ω</sup> C <sub>max</sub> atorvastatinu ↑ 319 % <sup>Ω</sup> C <sub>min</sub> atorvastatinu ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a zesíleného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednorázová dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % <sup>¶</sup> C <sub>min</sub> pravastatinu ND C <sub>max</sub> pravastatinu ↑ 63 % <sup>¶</sup> u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinašobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a zesíleného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % <sup>  </sup> C <sub>max</sub> rosuvastatinu ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základě publikovaných údajů o darunaviru/ritonaviru  AUC rosuvastatinu ↑ 93 % <sup>§</sup> C <sub>max</sub> rosuvastatinu ↑ 277 % <sup>§</sup> C <sub>min</sub> rosuvastatinu ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a zesíleného darunaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
<b>JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ</b>		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencovaný darunavir zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)
<b>ANTAGONISTÉ H<sub>2</sub>-RECEPTORŮ</b>		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C <sub>min</sub> darunaviru ↔ # C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Zesílený darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů bez úpravy dávkování.
<b>IMMUNOSUPRESIVA</b>		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude zvýšena, pokud budou podávány se zesíleným darunavirem. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické monitorování imunosupresivní látky.  Současné použití everolimu a zesíleného darunaviru se nedoporučuje.
<b>INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ</b>		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a zesíleného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a zesíleného darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.

<b>OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH</b>		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C <sub>min</sub> R(-) methadonu ↓ 15 % C <sub>max</sub> R(-) methadonu ↓ 24 %  Oproti tomu kombinace darunavir/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace methadonu (viz SPC kobicistatu).	Při zahájení společného podávání se zesíleným darunavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Úprava dávky methadonu však může být nutné při současném podávání po delší období. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C <sub>min</sub> buprenorfinu ↔ C <sub>max</sub> buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C <sub>min</sub> norbuprenorfinu ↑ 71 % C <sub>max</sub> norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C <sub>min</sub> naloxonu ND C <sub>max</sub> naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání se zesíleným darunavirem nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiátové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný darunavir zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencovaného darunaviru s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.
<b>HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	AUC drospirenonu ↑ 58 % <sup>€</sup> C <sub>min</sub> drospirenonu ND <sup>€</sup> C <sub>max</sub> drospirenonu ↑ 15 % <sup>€</sup> AUC ethinylestradiolu ↓ 30 % <sup>€</sup> C <sub>min</sub> ethinylestradiolu ND <sup>€</sup> C <sub>max</sub> ethinylestradiolu ↓ 14 % <sup>€</sup> <sup>€</sup> s darunavirem/kobicistatem	Pokud se darunavir podává s přípravky obsahujícími drospirenon, je vzhledem k možnému vzniku hyperkalémie doporučeno klinické sledování.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % <sup>β</sup> C <sub>min</sub> ethinylestradiolu ↓ 62 % <sup>β</sup> C <sub>max</sub> ethinylestradiolu ↓ 32 % <sup>β</sup> AUC norethisteronu ↓ 14 % <sup>β</sup> C <sub>min</sub> norethisteronu ↓ 30 % <sup>β</sup> C <sub>max</sub> norethisteronu ↔ <sup>β</sup> s darunavirem/ritonavirem	Při současném užívání zesíleného darunaviru a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficience.
<b>INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)</b>		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí <sup>#</sup> byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jednorázové dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jednorázové dávky 25 mg sildenafilu současně s darunavirem a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a zesíleného darunaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu se zesíleným darunavirem je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání zesíleného darunaviru se sildenafilem, vardenofilem nebo tadalafillem, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.

Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a zesíleného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně se zesíleným darunavirem nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání zesíleného darunaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a zesíleného darunaviru se nedoporučuje.
<b>INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY</b>		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C <sub>min</sub> darunaviru ↔ # C <sub>max</sub> darunaviru ↔	Zesílený darunavir může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování darunaviru.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Triazolam Zoldipem  Midazolam (perorální) Zoldipem	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání zesíleného darunaviru může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků.  Pokud je současně se zesíleným darunavirem podáván parenterálně midazolam, může to způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje ze současného podávání parenterálně podávaného midazolamu s jinými inhibitory proteáz naznačují možnost 3 – 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání zesíleného darunaviru s těmito sedativy/hypnotiky. Podávání darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu je kontraindikováno.  Společné podání darunaviru/ritonaviru s parenterálně podávaným midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.  Zesílený darunavir s triazolamem a perorálním midazolamem je kontraindikován (viz bod 4.3).

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

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

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

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

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

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn profilu bezpečnosti

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

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

Během klinické studie fáze III GS-US-216-130 s darunavirem/kobicistatem (N = 313 dosud neléčených a již léčených pacientů), zaznamenalo 66,5 % osob alespoň jeden nežádoucí účinek. Léčba trvala průměrně 58,4 týdne. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly průjem (28 %), nauzea (23 %) a

vyrážka (16 %). Závažné nežádoucí účinky jsou diabetes melitus, přecitlivělost (na přípravek), imunorestituční zánětlivý syndrom, vyrážka a zvracení.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

#### *Nežádoucí účinky z klinických studií a po uvedení na trh*

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
Méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
Vzácné	zvýšení počtu eosinofilů
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, (léková) hypersenzitivita
<i>Endokrinní poruchy</i>	
Méně časté	hypotyreóza, zvýšení hladiny thyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Časté	diabetes mellitus, hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
Méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, inzulinová rezistence, snížení hladiny HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení hladiny laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	insomnie
Méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, abnormální sny, noční můry, snížení libida
Vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
Méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
Vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
Méně časté	konjunktivální hyperemie, suché oko

Vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
Méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
Méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužený QT na EKG, tachykardie
Vzácné	akutní infarkt myokardu, sinusová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
Vzácné	rinorea
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	průjem
Časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení hladiny krevních amyláz, dyspepsie, abdominální distenze, flatulence
Méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, , regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení hladiny lipázy, říhání, orální dysestezie
Vzácné	stomatitida, hemateméza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy
Méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení aminotransferáz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, hladiny zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté	vyrážka (včetně makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematózní a svědivé vyrážky), pruritus
Méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
Vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
Není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza



<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové spasmy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi
Vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie
Vzácné	snížení renální clearance kreatininu
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Méně časté	erektilní dysfunkce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	astenie, únava
Méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní edémy, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
Vzácné	zimnice, neobvyklý pocit, xeróza

*Nežádoucí účinky pozorované s darunavirem/kobicistatem v klinických studiích u dospělých pacientů*

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Časté	přecitlivělost (léková)
Méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Časté	anorexie, diabetes melitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	nenormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	průjem, nauzea
Časté	zvracení, bolesti břicha, zvětšení břicha, dyspepsie, flatulence, zvýšená hladina pankreatických enzymů
Méně časté	akutní pankreatitida,
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté	zvýšená hladina hepatálních enzymů
Méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*

<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Velmi časté	Vyrážka (zahrnující makulární, makulopapilární, papulární erytemy, lokalizované či generalizované vyzáčky a alergické dermatitidy)
Časté	angioedém, pruritus, urtikarie
Vzácné	Reakce na léčivou látku s eosinofilií a systémovými příznaky*, Stevens-Johnsonův syndrom*
Není známo	Toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaný pustulózní exantém*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	Myalgie,
Méně časté	Osteonekróza*
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	únava
Méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
Časté	zvýšená hladina kreatininu v krvi

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

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Vyrážka*

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

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

#### *Metabolické parametry*

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

#### *Muskuloskeletální abnormality*

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

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

### *Imunorestituční zánětlivý syndrom*

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

### *Krvácení u pacientů s hemofilií*

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

### Pediatrická populace

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

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

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

### Další skupiny pacientů

#### *Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C*

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

Proti předávkování darunavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování darunavirem spočívá v celkové podpoře léčbě, včetně sledování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Antivirové účinky *in vitro*

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

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

#### Rezistence

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

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

Nárůst výchozího násobku změny účinné koncentrace ( $EC_{50}$ ) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a horní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí FC  $\leq 10$  jsou citlivé; izoláty s FC  $> 10$  až 40 mají sníženou citlivost; izoláty s FC  $> 40$  jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

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

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

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

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

<sup>a</sup> TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

<sup>b</sup> seznam IAS-USA

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

GS-US-216-0130 48. týden		
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně N=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně N=18
Počet pacientů s virologickým selháním <sup>a</sup> a údaji o genotypu, u kterých se vyvinuly mutace <sup>b</sup> v závěru léčby, n/N		
Primární (hlavní) PI mutace	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientů s virologickým selháním <sup>a</sup> a údaji o fenotypu, které ukazují na rezistenci na PI v závěru léčby <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sachinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- <sup>a</sup> Virologické selhání bylo definováno jako: nikdy nepotlačené: potvrzení snížení HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> proti výchozí hodnotě a ≥ 50 kopií/ml v 8. týdnu; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml s následným potvrzením HIV-1 RNA na ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzený nárůst > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA z nejnižšího bodu; ukončení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při poslední návštěvě
- <sup>b</sup> záznamy IAS-USA
- <sup>c</sup> V GS-US216-0130 úvodní feontyp nebyl dostupný.

### Zkřížená rezistence

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

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

### Klinické výsledky

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

### Dospělí pacienti

#### Účinnost darunaviru 800 mg jednou denně užívaného se 150 mg kobicistatu jednou denně u dosud neléčených pacientů a u pacientů již léčených ART

GS-US-216-0130 byla otevřená klinická studie, fáze III s jednou skupinou, která hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených pacientů a 18 již dříve léčených pacientů). Tito pacienti užívali darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně se základním režimem zvoleným zkoušejícím, který obsahoval 2 aktivní NRTI.

U pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli vhodní pro tuto studii, skriningové vyšetření rezistence genotypu neprokázalo RAM vůči darunaviru a skriningové vyšetření plazmatické HIV-1 RNA bylo ≥ 1000 kopií/ml. Údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu klinické studie GS-US-216-0130 jsou uvedeny v tabulce níže:

Výsledky ve 48. týdnu	GS-US-216-0130		
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR N=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR N=18	Všichni pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Medián změny v HIV-1 RNA log od výchozího stavu (log <sub>10</sub> kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Medián změny počtu buněk CD4+ od výchozího stavu <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Poslední pozorování bylo dupočítáno LOCF

Účinnost 800 mg darunaviru jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u pacientů dosud neléčených ART

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

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

ARTEMIS						
Výsledky	Týden 48 <sup>a</sup>			Týden 96 <sup>b</sup>		
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně N = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den N = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně N = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den N = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>c</sup> Všichni pacienti	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>
Počáteční stav HIV-RNA < 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>
Počáteční stav HIV-RNA ≥ 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>
Počáteční počet buněk CD4+ < 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>
Počáteční počet buněk CD4+ ≥ 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>
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

<sup>b</sup> Údaje založené na analýze ve 96. týdnu

<sup>c</sup> Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>d</sup> Založeno na normální aproximaci rozdílů v % odpovědi

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

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

Účinnost 800 mg darunaviru jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u již ART léčených pacientů

*ODIN* je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající kombinaci darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně s kombinací darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové

rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR N = 294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR N = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S počáteční HIV-1 RNA (kopií/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 <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)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

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

<sup>d</sup> Rozdíly ve středních hodnotách

<sup>e</sup> Poslední pozorování bylo dupočítáno

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

Kombinace darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10<sup>6</sup>/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

### Pediatričtí pacienti

#### Pediatričtí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Studie DIONE je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1, kteří nebyli dosud léčení antiretrovirotiky, ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Tito pacienti dostávali kombinaci darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky. Virologická odpověď byla definována jako snížení virového zatížení HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log<sub>10</sub> oproti výchozímu stavu.



DIONE	
Výstupy v týdnu 48	Darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Procentuální změna buněk CD4+ od výchozího stavu <sup>b</sup>	14
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> snížení virového zatížení v plazmě oproti výchozímu stavu	100%

<sup>a</sup> Dopočítáno podle algoritmu TLOVR.

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

Výsledky dalších klinických hodnocení u již ART léčených dospělých a pediatrických pacientů jsou uvedeny v souhrnech údajů o přípravku pro tablety darunaviru 75 mg, 150 mg, 300 mg nebo 600 mg.

#### *Těhotenství a období po porodu*

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace  $\alpha_1$ -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

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

Pro informace o farmakokinetických vlastnostech kobicistatu nahlédněte do Souhru údajů o přípravku kobicistatu.

### Absorpce

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

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

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

## Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein.

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

## Biotransformace

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

## Eliminace z organismu

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

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

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Pediatrická populace*

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

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

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

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací režim kombinace darunavir/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů

s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)\* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk  $\geq$  100 buněk  $\times$  10<sup>6</sup>/l (viz bod 4.2).

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

#### Starší pacienti

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

#### Pohlaví

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

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/400 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

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

<sup>a</sup> n=10 pro AUC<sub>12h</sub>

<b>Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Druhý trimestr těhotenství (n=17)</b>	<b>Třetí trimestr těhotenství (n=15)</b>	<b>Období po porodu (6-12 týdnů) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4,964 $\pm$ 1,505	5,132 $\pm$ 1,198	7,310 $\pm$ 1,704

AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

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

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

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

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

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> a C<sub>min</sub> kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> a C<sub>min</sub> kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání

se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety

Bezvodý oxid křemičitý

Mikrokrystalická celulóza

Krosповidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Hypromelosa  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý  
Makrogol  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

2 roky

Použitelnost po prvním otevření lahvičky HDPE: 100 dnů.

Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

2 roky

Použitelnost po prvním otevření lahvičky HDPE: 90 dnů.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

HDPE lahvička

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahující 30 a 60 tablet a 60x1 tablet.

Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 30 a 60 tablet a 60x1 tablet.

HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 60 a 100 tablet.

Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr obsahující 30 tablet a 30x1 tablet.

Za studena tvarovaný PVC/Al/OPA-Al blistr obsahuje 30 tablet a 30x1 tablet.

HDPE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem obsahující 30, 60 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Darunavir Mylan 400 mg potahované tablety

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

### Darunavir Mylan 800 mg potahované tablety

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4 leden 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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



## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

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

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

### KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 75 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

*Krabička s blistry*

480 potahovaných tablet

480 x 1 potahovaná tableta

*Krabička s lahvičkou*

480 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní. (*Pouze lahvičky*)

*POUZE NA KRABÍČKU:*

Datum otevření: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 75 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ETIKETA NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 75 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

480 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/16/1140/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 150 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Krabička s blistry

240 potahovaných tablet

240 x 1 potahovaná tableta

Krabička s lahvičkou

60 potahovaných tablet

240 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní. *(Pouze lahvičky)*

*POUZE NA KRABIČKU:*

Datum otevření: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ETIKETA NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 150 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg darunavirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet  
240 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP  
Po otevření spotřebujte do 100 dní.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 150 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Krabička s blistry

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

120 potahovaných tablet

120 x 1 potahovaná tableta

Krabička s lahvičkou

30 potahovaných tablet

120 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní. (*Pouze lahvičky*)*POUZE NA KRABÍČKU:*

Datum otevření: \_\_\_\_\_

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

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ**



**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 300 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ETIKETA NA LAHVIČCE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 300 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

120 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

Krabička s blistry

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

60 x 1 potahovaná tableta

Krabička s lahvičkou

60 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní. (Pouze lahvičky)

**POUZE NA KRABÍČKU:**

Datum otevření: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 400 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

<b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ETIKETA NA LAHVIČCE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 400 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní.

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 600 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

##### Krabička s blistry

30 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
60 x 1 potahovaná tableta

##### Krabička s lahvičkou

30 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní. (*Pouze lahvičky*)*POUZE NA KRABÍČKU:*

Datum otevření: \_\_\_\_\_

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

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 600 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ETIKETA NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg darunavirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření spotřebujte do 100 dní.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA (BLISTRY A LAHVIČKY)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety  
darunavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

##### *Krabička s blistry*

30 potahovaných tablet  
30 x 1 potahovaná tableta

##### *Krabička s lahvičkou*

30 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po otevření spotřebujte do 90 dní. (Pouze lahvičky)

**POUZE NA KRABÍČKU:**

Datum otevření: \_\_\_\_\_

### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

<pouze PVC/PE/PVDC-Al blistr>  
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

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

### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

### **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

darunavir mylan 800 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ETIKETA NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna potahovaná tableta obsahuje darunavirum 800 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření spotřebujte do 90 dní.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety  
darunavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan S.A.S.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

LOT

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety** darunavirum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Darunavir Mylan?**

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

##### **K čemu se přípravek používá?**

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan**

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

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv**

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



Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (užívaný ústy) <i>podávaný midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

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

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

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

U osob užívajících darunavir se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících darunavir a raltegravir (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete darunavir užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Darunavir může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto

projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

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

### Starší osoby

Darunavir byl užíván pouze omezeným počtem pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek Darunavir Mylan užívat.

### Děti

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

### Další léčivé přípravky a Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léciv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.

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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

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

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

### **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití darunaviru závratě.

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

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

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

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg darunaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik přípravku Darunavir Mylan v tabletách a kolik ritonaviru (v tobolkách, tabletách nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Jedna dávka darunaviru je</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup> je</b>
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

### **Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)**

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku Darunavir Mylan a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat. Jsou dostupné tablety o jiných silách a lékař Vám může předepsat určitou kombinaci tablet tak, aby zajistil správné dávkování.

Pro děti mohou být vhodné jiné formy tohoto léku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Dávkování dvakrát denně

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Jedna dávka je</b>
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů darunaviru + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně

mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů darunaviru + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů	600 miligramů darunaviru + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

\* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podáván přípravek Darunavir Mylan 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 75 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

#### Dávkování jednou denně

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

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

#### **Pokyny pro děti**

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

#### **Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Budete potřebovat odlišnou dávku darunaviru, které nelze docílit pomocí těchto 75mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

#### **Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Dávka je buď:

- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.  
NEBO
- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety Darunavir Mylan 400 mg a 800 mg se užívají pouze pro zajištění 800mg dávkování.

Porad'te se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

#### **Pokyny pro dospělé**

- Darunavir užívejte vždy společně s ritonavirem. Darunavir nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte 600 miligramů darunaviru se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte 600 miligramů darunaviru se 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem. Darunavir nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 miligramů a 150 miligramů byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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

## **Přípravek Darunavir Mylan nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.**

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

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

### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba darunavirem ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závrať, ospalost, necitlivost, brnění nebo bolest v rukou nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolest svalů, svalové křeče nebo slabost, bolest končetiny, osteoporóza
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, zrudnutí

- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý srdeční tep, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti nebo dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povleklý jazyk
- rýma
- kožní léze, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny, jako je darunavir.

Jsou to:

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje**

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 75 miligramů.

- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek.

### **Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety jsou bílé až krémově bílé, oválné tablety se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV1 na druhé straně.

Darunavir Mylan 75 mg, potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 480 tablet a v plastových lahvičkách obsahujících 480 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

### **Výrobce**

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

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva\***

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

### **Malta**

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



**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A

Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&amp;G Med Trading SRL

Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland****Mylan OY**

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

### **Další zdroje informací**

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

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Darunavir Mylan 150 mg, potahované tablety**

darunavirum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Darunavir Mylan?**

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

##### **K čemu se přípravek používá?**

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan**

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

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv**

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

Léčivý přípravek	Účel léčivého přípravku
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (užívaný ústy) <i>podávaný midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

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

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

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

U osob užívajících darunavir se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Pokud se u Vás objeví vyrážka, obraťte se na svého lékaře.

U pacientů užívajících darunavir a raltegravir (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete darunavir užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Darunavir může zvýšit hladinu krevního cukru (glykemii).
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV

dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

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

### Starší osoby

Darunavir byl užíván pouze omezeným počtem pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, poraďte se prosím s lékařem, zda můžete přípravek Darunavir Mylan užívat.

### Děti

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

### Další léčivé přípravky a přípravek Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léčiv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, lidokain, flekainid, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.

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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

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

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

## **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neřídte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití darunaviru závratě.

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

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

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

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg darunaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik přípravku Darunavir Mylan v tabletách a kolik ritonaviru (v tobolkách, tabletách nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Jedna dávka darunaviru je</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup> je</b>
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

### **Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)**

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku Darunavir Mylan a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat. Jsou dostupné tablety o jiných silách a lékař Vám může předepsat určitou kombinaci tablet tak, aby zajistil správné dávkování. Pro děti mohou být vhodné jiné formy tohoto léku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Dávkování dvakrát denně

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Jedna dávka je</b>
mezi 15 a 30 kilogramy	375 miligramů darunaviru + 50 miligramů ritonaviru dvakrát denně

mezi 30 a 40 kilogramy	450 miligramů darunaviru + 60 miligramů ritonaviru dvakrát denně
více než 40 kilogramů	600 miligramů darunaviru + 100 miligramů ritonaviru dvakrát denně

\* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podáván přípravek Darunavir Mylan 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 150mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

#### Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

#### **Pokyny pro děti**

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

#### **Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Budete potřebovat odlišnou dávku darunaviru, které nelze docílit pomocí těchto 150mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

#### **Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Dávka je buď:

- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.  
NEBO
- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety přípravku Darunavir Mylan 400 miligramů a 800 miligramů se smí použít pouze k vytvoření 800mg režimu podávaného jednou denně.

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

#### **Pokyny pro dospělé**

- Darunavir užívejte vždy společně s ritonavirem. Darunavir nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte 600 miligramů darunaviru se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte 600 miligramů darunaviru se 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem. Darunavir nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 miligramů a 150 miligramů byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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



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

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

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

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba darunavirem ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závratě, ospalost, necitlivost, brnění nebo bolest v ruce nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolest svalů, svalové křeče nebo slabost, bolest končetiny, řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.

- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý srdeční tep, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti nebo dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povleklý jazyk
- rýma
- kožní léze, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

Některé nežádoucí účinky jsou typické pro léky proti HIV ze stejné skupiny jako je darunavir.

Jsou to:

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 150 miligramů (jako ethanolát).
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek.

### Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety jsou bílé až krémově bílé tablety tvaru tobolky se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV2 na druhé straně. Darunavir Mylan 150 mg potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 240 tablet a v plastových lahvičkách obsahujících 60 a 240 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

### Výrobce:

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva\***

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A

Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

**Latvija\***

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&amp;G Med Trading SRL

Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland****Mylan OY**

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

### **Další zdroje informací**

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

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety**

darunavirum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Darunavir Mylan?**

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

##### **K čemu se přípravek používá?**

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan**

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

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv**

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

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (užívaný ústy) <i>podávaný midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako <i>Darunavir Mylan</i>
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku *Darunavir Mylan* se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

U lidí užívajících *darunavir* mohou přesto propuknout infekce nebo jiná onemocnění provázející infekci HIV. Musíte proto udržovat pravidelný kontakt s Vaším lékařem.

U osob užívajících *darunavir* se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících *darunavir* a *raltegravir* (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete *darunavir* užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. *Darunavir* může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto

projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

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

### Starší osoby

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

### Děti

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

### Další léčivé přípravky a Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léčiv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedio, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.



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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

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

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

### **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

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

### **Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Budete potřebovat odlišnou dávku přípravku darunaviru, které nelze docílit pomocí těchto 300mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

### **Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Dávka je buď:

- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.  
NEBO
- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety přípravku Darunavir Mylan 400 miligramů a 800 miligramů se smí použít pouze k vytvoření 800mg režimu podávaného jednou denně.

Porad'te se s lékařem, která dávka je pro Vás správná.

### **Pokyny pro dospělé**

- Užívejte darunavir vždy společně s ritonavirem. Darunavir nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte dvě 300miligramové tablety darunaviru společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte dvě 300miligramové tablety darunaviru společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem. Darunavir nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety darunaviru 75 miligramů a 150 miligramů byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

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

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg darunaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik přípravku Darunavir Mylan v tabletách a kolik ritonaviru (v tobolkách, tabletách nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

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

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

**Dávka pro děti od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kilogramů, které již užívaly antiretrovirotika (rozhodne o tom Váš dětský lékař)**

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku Darunavir Mylan a kolik ritonaviru (tobolek nebo roztoku) musí dítě užívat. Jsou dostupné tablety o nižší síle a lékař Vám může předepsat určitou kombinaci tablet tak, aby zajistil pro dítě správné dávkování.

Pro děti mohou být vhodné jiné formy tohoto léku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**Dávkování dvakrát denně**

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

\* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podávána Darunavir Mylan 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 300 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

**Dávkování jednou denně**

Tělesná hmotnost	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

**Pokyny pro děti**

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

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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

### **Přípravek Darunavir Mylan nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.**

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

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

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

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závrať, ospalost, necitlivost, brnění nebo bolest rukou nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci

- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, bolest končetin, řidnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý srdeční tep, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti a dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- kožní léze, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

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

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 300 miligramů.
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krosповidon (typu A), sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát.

### Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety jsou bílé až krémově bílé, oválné tablety se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV3 na druhé straně.

Darunavir Mylan 300 mg, potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 30, 60 a 120 tablet a v plastových lahvičkách obsahujících 30 a 120 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie v

### Výrobce:

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

**Ísland\***

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A

Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

Τηλ: + 357 99403969

**Latvija\***

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&amp;G Med Trading SRL

Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland\*****Mylan OY**

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

### **Další zdroje informací**

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



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety

darunavirum

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

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

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá

##### Co je přípravek Darunavir Mylan?

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

##### K čemu se přípravek používá?

Darunavir se používá k léčbě dospělých a dětí (od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů) infikovaných HIV a

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

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

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat

##### Neužívejte přípravek Darunavir Mylan:

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

##### Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv

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

Léčivo	Účel podávání léčiva
Avanafil	k léčbě erektilní dysfunkce

<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (užívaný ústy) <i>podávaný midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

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

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

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

U osob užívajících darunavir se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících darunavir a raltegravir (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete darunavir užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Darunavir může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

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

### Starší osoby

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

### Děti a dospívající

Darunavir není určen k užívání dětmi mladšími 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 15 kilogramů.

### Další léčivé přípravky a Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léčiv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, rivaroxaban, warfarin* (k snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny; je možné, že lékař bude muset zkontrolovat Vaši krev.

- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Darunavir může snižovat jejich účinnost. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.
- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir by mohl zvyšovat riziko tím, že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (ke snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum).
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny. Lékař může požadovat některá další vyšetření.
- *Flutikason, budesonid* (proti astmatu) by mohly být užívány pouze po pečlivém lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech).
- *Salmeterol* (přípravek k léčbě astmatu).
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie).
- *Dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonální arteriální hypertenze).
- *Simeprevir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C).
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti).

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)
- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

### **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neřídte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití darunaviru závratě.

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že e v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání darunaviru a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

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

Tablety darunaviru 400 miligramů se smí použít k vytvoření 800mg režimu podávaného jednou denně.

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

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

### **Pokyny pro dospělé**

- Užijte dvě 400miligramové tablety jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Darunavir užívejte vždy společně se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s darunavirem a kobicistatem nebo ritonavirem tak, jak Vám je lékař předepsal.

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

Dávka je buď:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně. NEBO
- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

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

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

- Obvyklá dávka darunaviru je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo jedna tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 mg ritonaviru jednou denně.

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

Dávka je následující:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.  
NEBO
- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

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

**Pokyny pro děti od 3 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů**

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

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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

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

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

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

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba darunavirem ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závrať, ospalost, necitlivost, brnění nebo bolest v rukou nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolest svalů, svalové křeče nebo slabost, bolest končetiny, řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý srdeční tep, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti nebo dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- kožní léze, suchá kůže

- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

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

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje**

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 400 miligramů.
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek.

### **Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety jsou bílé až krémově bílé, oválné tablety se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV4 na druhé straně. Darunavir Mylan 400 mg, potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 30 a 60 tablet a v HDPE lahvičkách obsahujících 60 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie



**Výrobce:**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

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

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

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

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety

darunavirum

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

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

#### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá

##### Co je přípravek Darunavir Mylan?

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

##### K čemu se přípravek používá?

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

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

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat

##### Neužívejte přípravek Darunavir Mylan

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

##### Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv

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

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

<i>midazolam</i>	
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, chinidin, ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin, simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako Darunavir Mylan
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

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

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

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

U osob užívajících darunavir se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících darunavir a raltegravir (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete darunavir užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. Darunavir může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.
- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit

mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

- Informujte svého lékaře, pokud trpíte **hemofilii**. Darunavir může zvýšit riziko krvácení.
- Sdělte svému lékaři, pokud jste **alergický(á) na sulfonamidy** (např. užívané k léčbě určitých infekcí).
- Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli **svalové nebo kostní obtíže nebo bolesti**. U některých pacientů, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou zásobování kostní tkáně krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity, obezita a další mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Osteonekróza se projevuje ztuhlostí kloubů, bolestí (především kyčelních, kolenních a ramenních kloubů) a obtížemi při pohybu. Jestliže zpozorujete jakýkoli z těchto projevů, sdělte to, prosím, svému lékaři.

### Starší osoby

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

### Děti

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

### Další léčivé přípravky a Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léciv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.
- *Apixaban, dabigatran-etexilát, rivaroxaban, warfarin* (k snížení krevní srážlivosti), protože jeho léčebný účinek nebo nežádoucí účinky mohou být změněny; je možné, že lékař bude muset zkontrolovat Vaši krev.
- Hormonální antikoncepci a substituční hormonální léčbu založenou na estrogenech. Darunavir může snižovat jejich účinnost. Jestliže užíváte léky proti otěhotnění, doporučují se alternativní metody nehormonální antikoncepce.

- *Ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir by mohl zvyšovat riziko tím, že drospirenon zvýší hladiny draslíku.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (ke snížení hladiny cholesterolu). Může být zvýšeno riziko poškození svalů. Váš lékař posoudí, který způsob snižování cholesterolu je ve Vašem případě nejlepší.
- *Klarithromycin* (antibiotikum).
- *Cyklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (tlumící Váš imunitní systém), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků by mohly být zvýšeny. Lékař může požadovat některá další vyšetření.
- *Kortikosteroidy včetně betametonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu*. Tyto léky jsou užívány k léčbě alergií, astmatu, zánětlivého onemocnění střev, zánětů očí, kloubů a svalů a jiných zánětlivých stavů. Jestliže není možné použít jinou náhradu, mohou být podávány pouze po lékařském posouzení a za pečlivého dohledu Vašeho lékaře z důvodu nežádoucích účinků kortikosteroidů.
- *Buprenorfin/naloxon* (přípravky k léčbě závislosti na opioidech).
- *Salmeterol* (přípravek k léčbě astmatu).
- *Artemether/lumefantrin* (kombinovaný přípravek k léčbě malárie).
- *Dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (k léčbě rakoviny).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě onemocnění srdce a plic nazývané pulmonální arteriální hypertenze).
- *Simeprevir* (k léčbě infekce virem hepatitidy C).
- *Fentanyl, oxykodon, tramadol* (k léčbě bolesti).

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

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

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

### **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití přípravku Darunavir Mylan závratě.

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

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

### **Dávka pro dospělé, kteří dříve neužívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Budete potřebovat odlišnou dávku darunaviru, které nelze docílit pomocí těchto 600mg tablet.

Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

### **Dávka pro dospělé, kteří dříve užívali antiretrovirovou léčbu (rozhodne o tom lékař)**

Dávka je buď:

- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.  
NEBO
- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně. Tablety Darunavir Mylan 400 miligramů a 800 miligramů se užívají pouze k vytvoření 800mg režimu podávaného jednou denně..

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

### ***Pokyny pro dospělé***

- Darunavir užívejte vždy společně s ritonavirem. Darunavir nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.
- Ráno užívejte jednu 600miligramovou tabletu darunaviru společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Večer užívejte jednu 600miligramovou tabletu darunaviru společně se 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem. Darunavir nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 miligramů a 150 miligramů a perorální suspenze obsahující 100 miligramů v mililitru byly vyvinuty k použití u dětí, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

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

Lékař určí správnou denní dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Tato dávka nesmí překročit doporučenou dávku pro dospělé 800 mg darunaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám sdělí kolik přípravku Darunavir Mylan v tabletách a kolik ritonaviru (v tobolkách, tabletách nebo roztoku) musí Vaše dítě užívat.

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

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

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

Lékař určí vhodnou dávku na základě tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže). Lékař určí, zda je pro dítě vhodné dávkování jednou denně nebo dvakrát denně. Tato dávka nesmí přesáhnout dávku doporučenou pro dospělé, což je 600 miligramů darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně nebo 800 miligramy darunaviru spolu se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.

Lékař Vám vysvětlí, kolik tablet přípravku Darunavir Mylan a kolik ritonaviru (tobolek, tablet nebo roztoku) musí dítě užívat. Pro zajištění vhodného dávkování jsou dostupné tablety o nižší síle. Pro děti mohou být vhodné jiné formy tohoto léku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Dávkování dvakrát denně

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

\* Váš dětský lékař rozhodne o tom, jestli může být u dětí od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů podávána Darunavir Mylan 800 miligramů jednou denně. Tato dávka nemůže být docílena pomocí těchto 600 mg tablet. Dostupné jsou další síly přípravku Darunavir Mylan.

Dávkování jednou denně

Tělesná hmotnost	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
mezi 15 a 30 kilogramy	600 miligramů	100 miligramů
mezi 30 a 40 kilogramy	675 miligramů	100 miligramů
Více než 40 kilogramů	800 miligramů	100 miligramů

<sup>a</sup> ritonavir perorální roztok: 80 miligramů na mililitr

***Pokyny pro děti***

Dítě musí darunavir užívat vždy s ritonavirem. Darunavir nemůže bez ritonaviru správně účinkovat.

- Dítě musí užívat stanovené dávky darunaviru a ritonaviru dvakrát denně nebo jednou denně.
- Jestliže je předepsán darunavir dvakrát denně, dítě musí užívat jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Váš dětský lékař určí vhodný dávkovací režim pro Vaše dítě.
- Dítě musí darunavir užívat vždy s jídlem. Darunavir nemůže bez jídla správně účinkovat. Druh potravin není rozhodující.
- Dítě musí tablety zapít například vodou nebo mlékem.
- Tablety přípravku Darunavir Mylan 75 miligramů a 150 miligramů byly vyvinuty k použití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů, ale v některých případech je mohou užívat i dospělí.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.



### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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

### **Přípravek Darunavir Mylan nepřestávejte užívat, aniž byste se nejdříve poradil(a) se svým lékařem.**

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

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba darunavirem ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závrať, ospalost, snížení citlivosti, brnění nebo bolest v rukou nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci

- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolest svalů, svalové křeče nebo slabost, bolest končetiny, řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý srdeční tep, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti nebo dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- kožní léze, suchá kůže
- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

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

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 100 dní.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 600 miligramů.
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek.

### Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety jsou bílé až krémově bílé, oválné tablety se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV5 na druhé straně.

Darunavir Mylan 600 mg, potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 30 a 60 tablet a v plastových lahvičkách obsahujících 30, 60 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

### Výrobce:

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA

Tel: +371 676 055

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

**Další zdroje informací**

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

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety**

darunavirum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Darunavir Mylan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Darunavir Mylan?**

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

##### **K čemu se přípravek používá?**

Darunavir se používá k léčbě dospělých a dětí (od 3 let s tělesnou hmotností 40 alespoň kilogramů) infikovaných HIV a

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

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Darunavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan**

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

##### **Neužívejte přípravek Darunavir Mylan společně s žádným z těchto léčiv**

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

Léčivo	Účel podávání léčiva
<i>Avanafil</i>	k léčbě erektilní dysfunkce
<i>Astemizol</i> nebo <i>terfenadin</i>	k léčbě projevů alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálně</i> (užívaný ústy) <i>podávaný midazolam</i>	k podpoře spánku a/nebo úlevě od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	k léčbě některých žaludečních obtíží
<i>Kolchicin</i> (jestliže máte problémy s ledvinami a/nebo játry)	k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> nebo <i>sertindol</i>	k léčbě psychiatrických onemocnění
<i>Námelové alkaloidy</i> jako <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> a <i>methylergometrin</i>	k léčbě migrenózních bolestí hlavy
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>chinidin</i> , <i>ranolazin</i>	k léčbě některých srdečních onemocnění, např. nepravidelného tepu srdce
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> a <i>lomitapid</i>	ke snížení hladin cholesterolu
<i>Rifampicin</i>	k léčbě některých infekcí, např. tuberkulózy
Kombinovaný přípravek <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento lék proti HIV patří do stejné skupiny jako <i>Darunavir Mylan</i>
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	k léčbě infekce virem hepatitidy C
<i>Alfuzosin</i>	k léčbě zvětšené prostaty
<i>Sildenafil</i>	k léčbě vysokého tlaku krve v plicním krevním oběhu
<i>Tikagrelor</i>	pomáhá zastavit shlukování krevních destiček při léčbě pacientů s anamnézou infarktu myokardu

Nekombinujte darunavir s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku *Darunavir Mylan* se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

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

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

U osob užívajících darunavir se může objevit kožní vyrážka. Někdy může být vyrážka závažná nebo potenciálně život ohrožující. Kdykoli se u Vás objeví vyrážka, prosím, kontaktujte lékaře.

U pacientů užívajících darunavir a raltegravir (kvůli infekci HIV) se vyrážky (většinou mírného nebo středně závažného charakteru) mohou vyskytnout častěji než u pacientů užívajících jeden z léčivých přípravků samostatně.

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

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

- Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti trpěl(a) **jaterním onemocněním**, včetně infekce virem hepatitidy typu B nebo C. Lékař posoudí závažnost jaterního onemocnění a rozhodne, zda můžete darunavir užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud máte **cukrovku**. *Darunavir* může zvýšit hladinu krevního cukru.
- Informujte svého lékaře okamžitě, pokud zpozorujete jakékoli **příznaky infekce** (například zvětšené lymfatické (mízní) uzliny a horečku). U některých nemocných s pokročilou infekcí HIV a dříve prodělanými přidruženými infekcemi se mohou krátce po zahájení léčby HIV dostavit známky a příznaky zánětu způsobené předchozími infekcemi. Předpokládá se, že tyto

projevy jsou vyvolány zlepšením imunitní odpovědi a umožňují organismu bojovat s infekcí, která již mohla být přítomna bez viditelných příznaků.

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

### Starší osoby

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

### Děti a dospívající

Darunavir Mylan 800 mg tablety nejsou určeny k užívání dětmi mladšími 3 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kilogramů.

### Další léčivé přípravky a Darunavir Mylan

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

Některé léky **nesmíte kombinovat** s darunavirem. Tyto léky jsou uvedeny výše v bodu pod názvem „Přípravek Darunavir Mylan neužívejte společně s žádným z těchto léciv“.

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

Účinky darunaviru mohou být sníženy, pokud užíváte současně následující léky. Informujte lékaře, jestliže užíváte:

- *fenobarbital, fenytoin* (proti křečím)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (proti infekci HIV)
- *boceprevir* (proti infekci virem hepatitidy C)
- *rifapentin, rifabutin* (přípravky k léčbě některých infekčních onemocnění, jako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (proti infekci HIV)

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (na srdeční onemocnění), protože léčebný účinek nebo nežádoucí účinky těchto léků mohou být zvýšeny.



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

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

Informujte svého lékaře, pokud užíváte:

- *Alfentanil* (injekční, silný, krátkodobě působící lék proti bolesti používaný při operacích)
- *Digoxin* (užívaný při srdečních obtížích)
- *Klarithromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (k léčbě plísňových infekcí). Vorikonazol je možné užívat pouze po zhodnocení lékařem.
- *Rifabutin* (proti bakteriálním infekcím)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (užívané při erektilní dysfunkci nebo vysokém tlaku krve v plicním oběhu)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (na léčbu deprese a úzkosti)
- *Maravirok* (na léčbu HIV infekce)
- *Methadon* (k léčbě závislosti na opiátech)
- *Karbamazepin, klonazepam* [určený k prevenci záchvatů (např. epilepsie) nebo k léčbě některých typů nervové bolesti]
- *Kolchicin* (k léčbě dny nebo familiární středomořské horečky)
- *Bosentan* (přípravek na léčbu vysokého tlaku krve v plicním oběhu)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, pokud se podává injekčně, zolpidem* (uklidňující látky)
- *Perfenazin, risperidon, thioridazin* (k léčbě psychotických stavů)
- *Metformin* (k léčbě cukrovky typu 2).

Toto **není** celý seznam léčivých přípravků. Řekněte svému lékaři o všech léčivých přípravcích, které užíváte.

### **Přípravek Darunavir Mylan s jídlem a pitím**

Viz bod 3 „Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

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

Ženy těhotné nebo kojící nemají užívat přípravek darunavir s kobicistatem.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud máte po užití darunaviru závratě.

Přípravek Darunavir Mylan obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Darunavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací neb podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

I v případě, že se cítíte lépe, neukončujte užívání darunaviru a kobicistatu nebo ritonaviru bez porady s lékařem.

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

Tablety Darunavir Mylan 800 miligramů jsou určeny pro dávkování jednou denně.

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

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

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

### **Pokyny pro dospělé**

- Užíjte jednu 800miligramovou tabletu jednou denně ve stejnou dobu každý den.
- Darunavir užívejte vždy společně se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru.
- Darunavir užívejte s jídlem.
- Tabletou spolkněte a zapíjejte vodou nebo mlékem.
- Užívejte další přípravky proti HIV v kombinaci s darunavirem a kobicistatem nebo ritonavirem tak, jak Vám je lékař předepsal.
- 

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

Dávka je buď:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 150 miligramy kobicistatu nebo 100 miligramy ritonaviru jednou denně. NEBO
- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

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

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

- Obvyklá dávka darunaviru je 800 miligramů (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo jedna tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 mg ritonaviru jednou denně.

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

Dávka je následující:

- 800 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 400 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 800 mg darunaviru) se 100 miligramy ritonaviru jednou denně.  
NEBO
- 600 miligramů darunaviru (2 tablety obsahující 300 mg darunaviru nebo 1 tableta obsahující 600 mg darunaviru) spolu se 100 miligramy ritonaviru dvakrát denně.

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

**Pokyny pro děti od 3 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kilogramů**

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

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Darunavir Mylan, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Darunavir Mylan**

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

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

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

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

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

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

Kožní vyrážka (častější při užívání kombinace s raltegravirem), svědění. Vyrážka je obvykle mírného nebo středního charakteru. Kožní vyrážka může být také projevem vzácného, ale závažného stavu. Je důležité, abyste se při výskytu vyrážky poradil(a) se svým lékařem. Váš lékař Vám poradí, jak máte vyrážku léčit nebo zda musí být léčba darunaviru ukončena.

Ostatní závažné nežádoucí účinky byly cukrovka (časté) a zánět slinivky břišní (méně časté).

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

- průjem.

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

- zvracení, pocit na zvracení, bolest nebo nadmutí břicha, poruchy trávení, plynatost
- bolest hlavy, únava, závrať, ospalost, necitlivost, brnění nebo bolest v ruce nebo chodidlech, ztráta síly, potíže s usínáním

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

- bolest na hrudi, změny na EKG, rychlý srdeční tep
- snížení kožní citlivosti nebo neobvyklá kožní citlivost, mravenčení, porucha pozornosti, ztráta paměti, problémy s rovnováhou
- dušnost, kašel, krvácení z nosu, podráždění krku
- zánět žaludku nebo úst, pálení žáhy, pocit na zvracení, suchá ústa, nepříjemné pocity v oblasti břicha, zácpa, říhání
- selhání ledvin, ledvinové kameny, obtížné močení, časté nebo nadměrné močení, někdy během noci
- kopřivka, těžký/silný otok kůže nebo jiných tkání (nejčastěji rtů nebo očí), ekzém, nadměrné pocení, noční pocení, vypadávání vlasů, akné, šupinatá kůže, zbarvení nehtů
- bolest svalů, svalové křeče nebo slabost, bolest končetiny řídnutí kostí
- snížení funkce štítné žlázy. To lze zjistit z rozborů krve.
- vysoký krevní tlak, zrudnutí
- červené nebo suché oči
- horečka, otoky dolních končetin způsobené zadržováním tekutin, malátnost, podráždění, bolest
- příznaky infekce, herpes simplex
- erektilní dysfunkce, zvětšení prsou
- problémy se spánkem, ospalost, deprese, úzkost, abnormální sny, snížení sexuální touhy.

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

- reakce nazývaná DRESS (závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otokem obličeje nebo mízních žláz, zvýšeným počtem eozinofilů (typ bílých krvinek), účinkem na játra, ledviny nebo plíce)
- infarkt myokardu, pomalý tlukot srdce, bušení srdce
- porucha zraku
- třesavka, abnormální pocit
- pocit zmatenosti nebo dezorientace, změna nálady, neklid
- synkopa, epileptický záchvat, změna nebo ztráta chuti
- bolestivost v ústech, zvracení krve, zánět rtů, suché rty, povlak jazyka
- rýma
- kožní léze, suchá kůže

- ztuhnutí svalů nebo kloubů, bolesti kloubů se zánětem nebo bez něj
- změny některých hodnot krevního obrazu nebo laboratorních hodnot. To se může projevit u výsledků krevních testů a/nebo testů moči. Váš lékař Vám to vysvětlí. Například: zvýšení počtu některých bílých krvinek

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

- bolest, citlivost nebo slabost svalů. Ve vzácných případech mohou být svalové poruchy závažné.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Darunavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Blistry s plastovou vrstvou na jedné straně a hliníkovou vrstvou na straně druhé: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Blistry s hliníkovou vrstvou na obou stranách: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičky: Po otevření spotřebujte do 90 dní. Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Darunavir Mylan obsahuje**

Léčivou látkou je darunavirum. Jedna tableta obsahuje darunavirum 800 miligramů. Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, krospovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelosa, magnesium-stearát. Potahová vrstva tablety obsahuje částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol a mastek.

### **Jak přípravek Darunavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety jsou bílé až krémově bílé, oválné tablety se dvěma zaoblenými stranami, s vyraženým M na jedné straně a DV8 na druhé straně.

Darunavir Mylan 800 mg, potahované tablety jsou k dispozici v balení blistrů obsahujících 30 tablet a v plastových lahvičkách obsahujících 30, 60 a 90 tablet. .

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Francie

**Výrobce:**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Další zdroje informací

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