

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg darunavira.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete:

Žućkastosmeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S1 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete:

Smećkastocrvene, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S3 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 20 x 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Darunavir Krka d.d. primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Darunavir Krka d.d., primijenjen istodobno s kobicistatom, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine najmanje 40 kg) (vidjeti dio 4.2).

Darunavir Krka d.d. od 400 mg i 800 mg tablete mogu se primjenjivati da bi se osigurali prikladni režimi doziranja za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od 3 godine starosti i tjelesne težine barem 40 kg koji:

nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dio 4.2).

su prethodno liječeni ART-om, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) i koji imaju plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4⁺ stanica ≥ 100 stanica x 10⁶/l. Pri odlučivanju o uvođenju liječenja darunavirom u bolesnika prethodno liječenih ART-om, u primjeni darunavira treba se rukovoditi rezultatima genotipizacije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije darunavirom, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze niti da prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Profil interakcija darunavira ovisan je o tome je li kao farmakokinetički pojačivač primijenjen ritonavir ili kobicistat. Stoga, darunavir može imati različite kontraindikacije i preporuke za istodobno primijenjene lijekove, ovisno o tome je li djelatna tvar pojačana ritonavirovom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Doziranje

Darunavir se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije darunavirom, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir. Kobicistat nije indiciran za primjenu u režimu doziranja dvaput na dan ili za primjenu u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg.

Ovaj je lijek dostupan samo u obliku filmom obloženih tableta i stoga nije prikladan za bolesnike koji ne mogu progutati čitave tablete, na primjer mala djeca. Za primjenu u tih bolesnika potrebno je provjeriti dostupnost prikladnijih oblika koji sadrže darunavir.

Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom. Tablete Darunavir Krka d.d. od 400 mg i 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.

Odrasli bolesnici prethodno liječeni ART-om

Preporučeni režim doziranja je slijedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om, bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4⁺ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1) može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili ritonavir od 100 mg jedanput na dan, s hranom. Tablete Darunavir Krka d.d. od 400 mg i 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.
- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja je 600 mg dvaput na dan uz 100 mg ritonavira dvaput na dan, uzeto s hranom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 600 mg tablete.

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

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 40 kg)

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto hranom ili 800 mg jedanput na dan uz kobicistat 150 mg jedanput na dan, s hranom (u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina). Darunavir Krka d.d. 400 mg i 800 mg tablete mogu se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se dozira jednom dnevno. Doza kobicistata koja se treba uzeti uz darunavir u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Pedijatrijski bolesnici koji su prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 40 kg)

Doza kobicistata koja se treba uzeti uz darunavir u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Preporučeni režimi doziranja su slijedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om, bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4⁺ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1) može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na

dan uz ritonavir od 100 mg jedanput na dan, s hranom ili 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan s hranom (u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina). Tablete Darunavir Krka d.d. od 400 mg i 800 mg mogu se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se dozira jednom dnevno. Doza kobicistata koju treba koristiti uz darunavir u djece mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja opisan je u sažetku opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 600 mg tablete.

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

Preporuka u slučaju propuštenih doza

U slučaju kad je doza darunavira i/ili kobicistata ili ritonavira koja se uzima jedanput na dan propuštena unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu darunavira i kobicistata ili ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako je primijećeno da je doza propuštena više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ova smjernica temeljena je na poluvijeku darunavira u prisutnosti kobicistata ili ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 24 sata.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu darunavira i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu darunavira i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se darunavir u toj dobnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, međutim, darunavir se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre. Teško oštećenje funkcije jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se darunavir ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze darunavira/ritonavira (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika.

Kobicistat inhibira tubularnu sekreciju kreatinina i može uzrokovati blagi porast kreatinina u serumu i blagi pad klirensa kreatinina. Stoga, korištenje klirensa kreatinina za procjenu kapaciteta eliminacije bubregama može dovesti do krivog zaključka. Prema tome, kobicistat koji se koristi kao farmakokinetički pojačivač darunavira ne smije se početi davati bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min, ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova zahtjeva prilagodbu doze temeljenu na klirensu kreatinina: npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovir dipovoksil.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Darunavir Krka d.d. se ne smije primjenjivati u djece

- Mlađe od 3 godine, zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) ili

- Tjelesne težine manje od 15 kg, jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Darunavir Krka d.d. u kombinaciji s kobicistatom ne smije se primjenjivati u djece u dobi od 3 do 11 godina i tjelesne težine < 40 kg jer nije utvrđena doza kobicistata koja bi se trebala primjenjivati u te djece (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Za preporučena doziranja u djece, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 600 mg tablete.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. Darunavir/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje darunavirom/kobicistatom istat ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). Darunavir/ritonavir mogu se uzeti u obzir kao zamjena.

Način primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju darunavir s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Istodobno liječenje s bilo kojim od sljedećih lijekova, radi očekivanog smanjenja koncentracija darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi i potencijalnog gubitka terapijskog učinka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom:

- kombinacija lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).
- snažni CYP3A induktori, rifampicin i biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Očekuje se da će istodobna primjena sniziti koncentracije darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan s kobicistatom, ne kada je pojačan ritonavirom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju, nego darunavir pojačan s ritonavirom. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A je kontraindicirana, budući da to može sniziti izloženost kobicistatu i darunaviru i dovesti do gubitka terapijskog učinka. Snažni induktori CYP3A uključuju npr. karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom inhibira eliminaciju djelatnih tvari čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A, što dovodi do povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku. Stoga je istodobno liječenje s takvim lijekovima čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima kontraindicirano (odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonavirom ili bilo kobicistatom). Te djelatne tvari, primjerice uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama, vidjeti dio 4.5)
- sildenafil – kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

Darunavir se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem, te u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Stoga se, prije početka terapije darunavirom mora pročitati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2 nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu kobicistata ili ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiselu glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiselu glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici – doziranje jedanput na dan

Darunavir koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati u onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4⁺ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim s ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s)tide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Darunavir se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Trudnoća

Darunavir/ritonavir se smiju tijekom trudnoće uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

U trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedanput na dan tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženosti darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90% C_{min} razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećanim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje darunavirom/kobicistatom ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6). Darunavir koji se daje s niskom dozom ritonavira može se uzeti u obzir kao zamjena.

Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni darunavira u bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene darunavira u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja darunavira/ritonavira ($n=3063$), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko ($< 0,1\%$) prijavljivani, a tijekom postmarketingovog iskustva prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. Darunavir se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni darunavirom/ritonaviriom bez raltegravira ili raltegravirom bez darunavira (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. Darunavir se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja darunavirom. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira ($n=3063$), hepatitis je prijavljen u 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju s darunavirom/ritonaviriom. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije darunavirom koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja.

Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT u bolesnika s podležećim kroničnim hepatitisom, cirozom ili u bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih

nekoliko mjeseci liječenja darunavirom koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije) u bolesnika koji uzimaju darunavir koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost darunavira nije ustanovljena u bolesnika s teškim podležećim poremećajima jetre, stoga je darunavir kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Darunavir se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visoku afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, u takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kobicistat snižava procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. To se mora uzeti u obzir ako se darunavir s kobicistatom primjenjuje bolesnicima u kojih se procijenjeni klirens kreatinina koristi za prilagodbu istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat).

Trenutno nema prikladnih podataka pomoću kojih bi se odlučilo je li istodobna primjena tenofovir dizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom za bubrežne nuspojave u usporedbi s režimima koji uključuju tenofovir dizopksil bez kobicistata.

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu u bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. U nekih je bolesnika primijenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s darunavirom primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Farmakokinetički pojačivači i istodobno primijenjeni lijekovi

Profil interakcija darunavira različit je i ovisan o tome je li pojačan s ritonavinom ili s kobicistatom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju: stoga je kontraindicirana istodobna primjena darunavira/kobicistata i snažnih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.3), te se ne preporučuje istodobna primjena sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena darunavira/ritonavira i darunavira/kobicistata s lopinavirom/ritonavinom, rifampicinom i biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu, *Hypericum perforatum*, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
- Za razliku od ritonavira, kobicistat nema inducirajuće učinke na enzime ili prijenosne proteine (vidjeti dio 4.5). Ako se mijenja farmakokinetički pojačivač sa ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja darunavirom/kobicistatom, naročito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača. U tim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu istodobno primijenjenog lijeka.

Efavirenz u kombinaciji s pojačanim darunavirom može rezultirati suboptimalnom vrijednošću C_{min} darunavira. Ako je potrebno primjenjivati efavirenz u kombinaciji s darunavirom, za darunavir/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dvaput na dan. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 600 mg tablete (vidjeti dio 4.5).

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Profil interakcija darunavira može se razlikovati ovisno o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Preporuke za istodobnu primjenu darunavira i drugih lijekova mogu se stoga razlikovati, ovisno o tome je li darunavir pojačan ritonavinom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), a oprez je također potreban tijekom prvog liječenja ako se mijenja farmakokinetički pojačivač s ritonavira na kobicistat (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz ritonavir kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem enzima CYP3A. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povesiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do smanjenih koncentracija ovih tvari u plazmi, te posljedično darunavira i na taj način dovesti do gubitka

terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kontraindicirani CYP3A induktori uključuju npr. rifampicin, gospinu travu i lopinavir.

Istodobna primjena darunavira i ritonavira s drugim lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do povišenja koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi. Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima se ne preporučuje i savjetuje se oprez, ove interakcije opisane su u tablici interakcija ispod (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (kobicistat kao farmakokinetički pojačivač)

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem enzima CYP3A, stoga istodobna primjena s CYP3A induktorima može rezultirati supterijskim izloženostima darunaviru u plazmi. Darunavir pojačan kobicistatom je osjetljiviji na CYP3A indukciju u odnosu na darunavir pojačan ritonavikom: kontraindicirana je istodobna primjena darunavira/kobicistata s lijekovima snažnim induktorima CYP3A (npr. gospina trava, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira/kobicistata sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon i bosentan) (vidjeti tablicu interakcija ispod).

Za istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, odnose se iste preporuke, neovisno o tome je li darunavir pojačan s ritonavikom ili kobicistatom (vidjeti dio iznad).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonavikom

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena darunavira pojačanog s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dvaput na dan. Stoga se darunavir mora primjenjivati samo u kombinaciji s farmakokinetičkim pojačivačem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo darunavira/ritonavira, što može biti pripisano prisustvu niske doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovh transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatran eteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti tablicu interakcija ispod).

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s kobicistatom

Preporuke za darunavir pojačan s ritonaviriom vezano uz supstrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteina, OATP1B1 i OATP1B3 primjenjive su također za darunavir pojačan s kobicistatom (vidjeti kontraindikacije i preporuke navedene u dijelu iznad). Kobicistat od 150 mg koji je primijenjen s 800 mg darunavira jedanput na dan, poboljšava farmakokinetičke parametre darunavira sličnu ritonaviru (vidjeti dio 5.2).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Za daljnje informacije o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablica interakcija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s # u tablici ispod) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni, te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Stoga su moguće različite preporuke za uzimanje darunavira s istodobno primijenjenim lijekovima ovisno o tome je li pojačan s ritonaviriom ili s kobicistatom. Ispitivanja interakcija, navedena u tablici niže, nisu bila provedena s darunavirum pojačanim s kobicistatom. Primjenjive su iste preporuke, osim ako nije posebno navedeno. Za više informacija o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Interakcije između darunavira/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%-tnom intervalu pouzdanosti omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) raspona 80-125% (nije određeno je označeno kao „NO“).

U tablici ispod, određen farmakokinetički pojačivač naveden je posebno, ako se preporuke razlikuju. Kada je preporuka ista za darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ili kobicistatom, korišten je termin „pojačan darunavir“.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s darunaviriom, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Lijekovi prema terapijskim skupinama	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
Inhibitori prijenosa lanca integraze		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Koristeći unakrižnu usporedbu ispitivanja s prethodnim	Pojačan darunavir i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.

	farmakokinetičkim podacima	
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini da učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. Pojačan darunavir i raltegravir mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
Nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} ND didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Pojačan darunavir se može primijeniti s didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon pojačanog darunavira koji se uzima s hranom.
Tenofovir dizoproksil 245 mg jedanput na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se pojačan darunavir daje u kombinaciji s tenofovir dizoproksilom, posebno u bolesnika s podležućom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove. Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze tenofovira dizoproksila.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabina/tenofoviralafenamida kada se uzima s pojačanim darunavirom je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i pojačanog darunavira.	Pojačan darunavir može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze. Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze emtricitabina ili lamivudina.
Ne-nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirenu može biti indicirano kada je darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i dan u kombinaciji s efavirenzom. Efavirenz u kombinaciji s darunavirom/ritonavijem od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira C _{min} . Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavijem, mora se

		primijeniti darunavir/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dvaput na dan (vidjeti dio 4.4). Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dvaput na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i etravirinom 200 mg dvaput na dan može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Nevirapin 200 mg dvaput na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: koncentracije su bile konzistentne s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze. Ne preporučuje se istodobna primjena s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Pojačan darunavir i rilpivirin mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primjene dodatne niske doze ritonavira[†]</i>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: usporedba atazanavira/ritonavira 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavira 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom 400/100 mg dvaput na dan. Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze. Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom ne smije se uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Indinavir 800 mg dvaput na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: usporedba indinavira/ritonavira 800/100 mg dvaput na dan naspram indinavira/darunavira/ritonavira 800/400/100 mg dvaput na dan. Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira	Kada se primijeni u kombinaciji s darunavirom istodobno primijenjenim s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dvaput na dan na 600 mg dvaput na dan u slučaju nepodnošljivosti. Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom ne smije se uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji

	400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dvaput na dan.	zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Sakvinavir 1000 mg dvaput dnevno	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C _{min} ↓ 18% sakvinavir C _{max} ↓ 6% Sakvinavir: usporedba sakvinavira/ritonavira 1000/100 mg dvaput na dan naspram sakvinavira/darunavira/ritonavira 1000/400/100 mg dvaput na dan Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dvaput na dan.	Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom. Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom ne smije se uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira[‡]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	Zbog smanjene izloženosti (AUC) darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Odavde proizlazi da je istodobna primjena pojačanog darunavira i kombiniranog lijeka lopinavir/ritonavir kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvaput na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 35% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dvaput na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje istodobno s pojačanim darunavirom.
ANTAGONISTI α_1-ADRENERGIČNIH RECEPTORA		
Alfuzozin	Temeljeno na teorijskim postavkama očekuje se da će darunavir povećati koncentracije alfuzozina u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A i kao takav može biti inhibiran pojačanim darunavirom.	Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika na produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemska) Meksiletin Propafenon	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačan darunavir povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.

Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Istodobna primjena pojačanog darunavira i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑ digoksin zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno propisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji pojačanim darunavirom. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dvaput na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentraciju 14-OH-klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s darunavirom/ritonavirom (↑klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s pojačanim darunavirom. Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIKOAGULANSI/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Edoksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog darunavira s ovim antikoagulantima može povećati koncentracije antikoagulanasa, što može povećati rizik od krvarenja. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira i ovih antikoagulanasa.
Dabigatran Tikagrelor	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može dovesti do značajnog povećanja izloženosti dabigatranu ili tikagreloru.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s dabigatranom ili tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombotičnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (INR, od engl. <i>international normalised ratio</i>) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s pojačanim darunavirom.
ANTI KONVULZIVI		

Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi. (indukcijom CYP450 enzima)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima. Primjena ovih lijekova s darunavirom/kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin 200 mg dvaput na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze darunavira/ritonavira. U slučaju potrebe za kombinacijom darunavira/ritonavira i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Mora se pratiti koncentracije karbamazepina, a doza je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu darunavira/ritonavira. Primjena karbamazepina s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klonazepam	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog darunavira s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačani darunavir primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan	paroksetin AUC ↓ 49% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Ako se antidepresivi primjenjuju uz pojačan darunavir, preporučeni pristup je titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započnu liječenje s pojačanim darunavirom mora se pratiti na odgovor na antidepresive.
Sertralin 50 mg jedanput na dan	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔	
Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Suprotno u odnosu na ove podatke s darunavirom/ritonavirirom, darunavir/kobicistat može povišiti koncentracije tih antidepresiva u plazmi (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija). Istodobno uzimanje pojačanog darunavira i tih antidepresiva može povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Nije ispitano. Temeljem teorijskih postavki očekuje se da će darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom povećati koncentracije metformina u plazmi.	U bolesnika koji uzimaju darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina (nije

	(MATE1 inhibicija)	primjenjivo na darunavir istodobno primijenjen s ritonavinom)
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim darunavirom je kontraindicirana.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima) Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se istodobno primjenjuje s darunavirom istodobno primijenjenim s kobicistatom. (inhibicija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s pojačanim darunavirom, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nije ispitano. Pojačan darunavir može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A inhibicija i/ili P-gp inhibicija)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
Klotrimazol	Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena klotrimazola i pojačanog darunavira može povisiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i pojačanog darunavira može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a)	Ako je potrebno liječenje pojačanim darunavirom, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s pojačanim darunavirom je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
ANTIMALARIJI		
Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija pojačanog darunavira i artemetera/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu se kombinaciju mora primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija	Kombinacija rifapentina i pojačanog darunavira se ne preporučuje. Kombinacija

	drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povisujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.	rifampicina i pojačanog darunavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan	rifabutin AUC^{**} ↑ 55% rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ^{**} zbroj aktivnih komponenti rifabutina (osnovni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) Ispitivanje interakcije pokazalo je usporedivu dnevnu sistemsku izloženost za rifabutin između liječenja s 300 mg jedanput na dan samostalno i 150 mg jedanput svaki drugi dan u kombinaciji s darunavirom/ritonavinom (600/100 mg dvaput na dan) uz oko 10 puta veću dnevnu izloženost aktivnom metabolitu 25-<i>O</i>-desacetilrifabutinu. Osim toga, AUC zbroja aktivnih komponenti rifabutina (izvorni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) povišen je 1,6 puta, dok je C_{max} ostala usporediva. Nedostaju podaci usporedbe s referentnom dozom od 150 mg jedanput na dan. (Rifabutin je induktor i supstrat CYP3A). Povišena sistemiska izloženost darunaviru primijećena je kad je darunavir istodobno primijenjen sa 100 mg ritonavira i rifabutinom (150 mg jedanput svaki drugi dan).	U bolesnika koji primaju kombinaciju lijekova s darunavirom istodobno primijenjenog s ritonavinom potrebno je 75% smanjenje doze rifabutina u odnosu na uobičajenu dozu od 300 mg/dan (npr. rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan) te pojačano praćenje štetnih događaja povezanih s rifabutinom. U slučaju sigurnosnih problema, mora se razmotriti daljnje povećanje intervala doziranja rifabutina i/ili praćenje razina rifabutina. Moraju se uzeti u obzir službene smjernice primjerenog liječenja tuberkuloze u HIV-om inficiranih bolesnika. Na temelju sigurnosnog profila darunavira/ritonavira, povišena izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahtijeva prilagodbu doze darunavira/ritonavira. Na osnovu farmakokinetičkog modela, ovo sniženje doze od 75% primjenjivo je također ako bolesnici primaju rifabutin pri dozama različitim od 300 mg/dan. Primjena darunavira istodobno primijenjenog s kobicistatom i rifabutinom se ne preporučuje.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačan darunavir povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Koncentracije tih lijekova mogu se povećati kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom rezultirajući potencijalom za povećanje nuspojava obično povezanih s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s pojačanim darunavirom. Istodobno uzimanje everolimusa ili irinotekana i pojačanog darunavira se ne preporučuje.
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačan darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira i kvetiapina je kontraindicirana jer može povisiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina

		moгу dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačan darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp-a)	Može biti potrebno smanjenje doze za te lijekove kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Istodobna primjena pojačanog darunavira i lurasidona, pimozida ili sertindola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>β-BLOKATORI</i>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačan darunavir povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se pojačan darunavir istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
<i>BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA</i>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za pojačan darunavir može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.
<i>KORTIKOSTEROIDI</i>		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazon propionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana u zdravih ispitanika značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola smanjile približno 86% (90% CI 82-88%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske učinke kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati. Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene, kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobno uzimanje pojačanog darunavira i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna korist za bolesnika ne prevladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemske)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemske deksametazon mora se primijeniti s oprezom kada se kombinira s pojačanim darunavirom.
<i>ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA</i>		
Bosentan	Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i pojačanog darunavira može povećati koncentracije bosentana u	Kada se bosentan daje istodobno s darunavirom i niskom dozom ritonavira, mora se pratiti

	plazmi. Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)	bolesnikova podnošljivost bosentana. Primjena darunavira istodobno primijenjenog s kobicistatom i bosentanom se ne preporučuje.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTNOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori proteaze		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačan darunavir može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira s glekaprevirom/pibrentasvirom
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira ili njegovih farmakokinetičkih pojačivača u plazmi. (indukcija CYP450)	Pojačan darunavir ne smije se istodobno primjenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunaviru (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. (inhibicija CYP3A)	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rhabdmiolizu. Istodobna primjena pojačanog darunavira s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 puta atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 puta #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatin C _{min} NO ^Ω ^Ω s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada se želi primijeniti atorvastatin i pojačan darunavir, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] akod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primijeniti pravastatin i pojačan darunavir, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.

Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% na temelju objavljenih podataka s darunavirom/ritonavirirom rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} NO [§] [§] s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada je potrebno primijeniti rosvastatin i pojačan darunavir, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosvastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Temeljeno na teorijskim postavkama, očekuje se da će pojačani darunavir povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dvaput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Pojačan darunavir može se istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek.
Everolimus		Istodobna primjena everolimusa i pojačanog darunavira se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Nasuprot tome, darunavir/kobicistat može povećati koncentracije metadona u plazmi (vidjeti SmPC za kobicistat).	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s pojačanim darunavirom. Međutim, prilagodba doze metadona možda će biti potrebna kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je u nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s pojačanim darunavirom, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.

Fentanil Oksikodon Tramadol	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim darunavirom.
KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C _{min} NO [€] drospirenon C _{max} ↑ 15% [€] etinilestradiol AUC ↓ 30% [€] etinilestradiol C _{min} NO [€] etinilestradiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] s darunavirom/kobicistatom	Kada se darunavir istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje radi rizika od nastanka hiperkalemije.
Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β s darunavirom/ritonavinom	Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. U bolesnika koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	U ispitivanju interakcija [#] , primijećena je usporediva sistemski izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg s ili bez sildenafilom i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafil istodobno primijenjenog s darunavirom i niskom dozom ritonavira.	Kombinacija avanafila i pojačanog darunavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s pojačanim darunavirom. Ako je istodobna primjena pojačanog darunavira indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafil ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafil ili tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog darunavira može povećati koncentracije sildenafil ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafil za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom pojačanog darunavira. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena pojačanog darunavira i sildenafil kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

		Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog darunavira.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Pojačan darunavir može biti primijenjen istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralni) Zoldipem	Nije ispitano. Sedativi/hipnotici se opsežno metaboliziraju putem CYP3A. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može izazvati velik porast koncentracije tih lijekova. Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s pojačanim darunavirom to može izazvati velik porast koncentracija ovog benzodiazepina. Podaci iz istodobne primjene parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza ukazuju na mogući porast razine midazolama u plazmi 3-4 puta.	Preporučuje se kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuje pojačan darunavir s tim sedativima/hipnoticima i u obzir treba uzeti nižu dozu sedativa/hipnotika. Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s pojačanim darunavirom, primjena bi morala biti u jedinici intenzivnog liječenja ili sličnom odjelu gdje je osigurano pomno kliničko praćenje, te primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Mora se uzeti u obzir prilagodba doze midazolama, posebno u slučaju primjene više od jednokratne doze midazolama. Pojačan darunavir s triazolamom ili peroralnim midazolamom je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).
Midazolam (peroralni) Triazolam		
TERAPIJA PRIJEVREMENE EJAKULACIJE		
Dapoksetin	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s dapoksetinom je kontraindicirana.
UROLOŠKI LIJEKOVI		
Fesoterodin Solifenacin	Nije ispitano.	Primjenjivati s oprezom. Potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave fesoterodina ili solifenacina, može biti potrebno smanjenje doze fesoterodina ili solifenacina.

Ispitivanja su bila provedena s nižim dozama darunavira od preporučenih ili s različitim režimom doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje).

† Djelotvornost i sigurnost primjene darunavira sa 100 mg ritonavira s bilo kojim drugim IP HIV-a (npr. (fos)amprenavir i tipranavir) nisu ustanovljene u HIV bolesnika. Prema postojećim smjernicama liječenja općenito se ne preporučuje dvojnja terapija inhibitorima proteaze.

* Ispitivanje je provedeno s tenofoviridizoproksilfumaratom 300 mg jedanput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općenito pravilo je da se, pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica i posljedično smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, u obzir uzmu podaci dobiveni na životinjama kao i kliničko iskustvo u trudnica.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja o ishodu trudnoće s darunavirom u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Darunavir primjenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunavirom (vidjeti dio 5.2), što može biti povezano s povećanim rizikom neuspjeha liječenja i povećanim rizikom prijenosa HIV-a na dijete. Liječenje darunavirom/kobicistatom se ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeku i na visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti. Majke koje primaju lijek Darunavir Krka d.d. se mora uputiti da ni pod kojim uvjetima ne doje zbog mogućeg prijenosa virusa HIV-a i zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Darunavir u kombinaciji s kobicistatom ili ritonavirovom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica u nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali darunavir primjenjen istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika u kojih je započela terapija s darunavirom/ritonavirovom od 600/100 mg dvaput na dan), 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedna. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučnina, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96-tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene darunavira/ritonavira od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192-tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja darunavirom/ritonavirovom od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedana.

Tijekom kliničkog ispitivanja faze III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistatom (N=313 ispitanika koji prethodno nisu liječeni i ispitanici koji su prethodno liječeni), u 66,5% ispitanika javila se barem jedna nuspojava. Srednje trajanje liječenja bilo je 58,4 tjedna. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (28%), mučnina (23%) i osip (16%). Ozbiljne nuspojave bile su dijabetes melitus, preosjetljivost (na lijek), upalni sindrom imunološke rekonstitucije, osip i povraćanje.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/ritonavirom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	thrombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)
<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaj oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija
rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, navale vučine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadražnost grla
rijetko	rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija
manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizesteziya
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgiya, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija,

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
	bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zimica, nenormalno osjećanje, kseroza

Nuspojave zabilježene s darunavirom/kobicistatom u odraslih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	anoreksija, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nenormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	diarrhoea, nausea
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, povišeni enzimi pankreasa
manje često	akutni pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišeni jetreni enzimi
manje često	hepatitis*, citolitički hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	angioedem, pruritus, urtikarija
rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima*, Stevens-Johnsonov sindrom*
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	mijalgija
manje često	osteonekroza*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
manje često	ginekomastija*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor
manje često	astenija
<i>Pretrage</i>	
često	povišen kreatinin u krvi

* ove nuspojave nisu prijavljene tijekom iskustva iz kliničkih ispitivanja s darunavirom/kobicistatom ali su zabilježene tijekom liječenja s darunavirom/ritonavirovom, te se također mogu očekivati s darunavirom/kobicistatom.

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4. U ispitivanju s jednom skupinom u kojem je darunavir od 800 mg jedanput na dan ispitivan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan i drugim antiretrovirusnim lijekovima 2,2% bolesnika prekinulo je liječenje radi osipa.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo darunavir/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez darunavira/ritonavira. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4, 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti darunavira u kombinaciji s ritonaviro u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir tablete s niskom dozom ritonavira dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir tablete s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Sigurnost darunavira u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivala se u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu kliničkog ispitivanja GS-US-216-0128 (prethodno liječeni, virološki suprimirani bolesnici, N=7). Analizom podataka o sigurnosti iz ovog ispitivanja provedenog u adolescentnih ispitanika nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi u odnosu na poznat sigurnosni profil darunavira i kobicistata u odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su darunavir primijenjen istodobno s ritonaviro od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje onjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja u ljudi darunavirom primijenjenim istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonaviro primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje darunavirom. Liječenje predoziranja darunavirom sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

S obzirom na to da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK
oznaka: J05AE10.

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4,5 \times 10^{-12}$ M). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od $< 0,1$ do 4,3 nM.

Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μ M do $> 100 \mu$ M.

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusni odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta) pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokusu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje *TITAN* i objedinjena analiza ispitivanja *POWER 1, 2 i 3* te *DUET 1 i 2*) pokazali su da je virološki odgovor na darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV) EC_{50} darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim PV ≤ 10 puta su osjetljivi; izolati s PV > 10 puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s PV > 40 puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na darunaviru/ritonaviru od 600/100 mg dvaput na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i koji su prvi put liječeni darunavirom u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjedan	ODIN 48. tjedan		TITAN 48. tjedan
	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan

	N=343	N=294	N=296	N=298
Ukupan broj viroloških neuspjeha ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i sparni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije ^b na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
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
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritam na temelju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopija/ml)

^b IAS-USA liste

Niske stope razvijanja rezistentnog HIV-1 virusa bile su uočene u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i koji su liječeni prvi put s darunavirom/kobicistatom jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART-om, i u bolesnika koji su prethodno liječeni ART-om bez mutacija povezanih s rezistencijom (RAM) na darunavir koji primaju darunavir/kobicistat u kombinaciji s drugim ART-om. Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaza i rezistenciju na IP u virološkom neuspjehu na ishodu ispitivanja GS-US-216-130.

GS-US-216-130 48. tjedan		
	Prethodno nisu liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=18
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom ^a i podaci o genotipu koji je razvio mutacije ^b na ishodu ispitivanja, n/N		
Primarne (velike) IP mutacije	0/8	1/7
IP RAM	2/8	1/7
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom ^a i podaci o fenotipu koji pokazuju rezistenciju na IP na ishodu ispitivanja, n/N		
HIV IP		
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
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virološki neuspjeh definiran je kao: nikad suprimiran: potvrđena HIV-1 RNK < 1 log₁₀ smanjenje u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 50 kopija/ml u 8. tjednu; povratak: HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nakon čega slijedi potvrđena HIV-1 RNK do ≥ 400 kopija/ml ili potvrđeni > 1 log₁₀ HIV-1 RNK porast u odnosu na najnižu točku (*od engl. nadir*); prekid liječenja sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/ml pri zadnjoj posjeti

^b IAS-USA liste

^c U GS-US216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Kod viroloških neuspjeha u ispitivanju GS-US-216-130 nije uočena križna rezistencija s drugim HIV IP.

Klinički rezultati

Učinak farmakokinetičkog pojačivača kobicistata na darunavir bio je procijenjen u ispitivanju faze I u zdravih dobrovoljaca kojima je darunavir od 800 mg bio primijenjen bilo s kobicistatom od 150 mg ili ritonavinom od 100 mg jedanput na dan. Farmakokinetički parametri darunavira pojačanog s kobicistatom u stanju dinamičke ravnoteže bili su usporedivi s ritonavinom. Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Odrasli bolesnici

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 150 mg kobicistata jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i u bolesnika prethodno liječenih ART-om
GS-US-216-130 je otvoreno ispitivanje ispitivanje faze III s jednom skupinom, koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s kobicistatom u 313 HIVom-1 inficiranih odraslih bolesnika (295 prethodno neliječenih i 18 prethodno liječenih). Ovi bolesnici su primali darunavir 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan s osnovnim liječenjem koje je uključilo 2 aktivna NRTI-ja po izboru ispitivača.

Bolesnici inficirani s HIVom-1 koji u bili pogodni za ovo ispitivanje na probiru su imali genotip koji nije pokazivao RAM za darunavir i koncentracije HIV-1 RNK u plazmi ≥ 1000 kopija/ml. Tablica ispod pokazuje podatke djelotvornosti iz analize nakon 48 tjedana iz ispitivanja GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
	Prethodno neliječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OBR N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OBR N=18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OBR N=313
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>			
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrijednost promjene HIV-1 RNK u odnosu na početnu (log ₁₀ kopija/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrijednost promjene	+174	+102	+170

broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b			
---	--	--	--

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput na dan temelji se na analizi podataka dobivenih nakon 192 tjedna randomiziranog, kontroliranog, otvorenog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, provedenog u bolesnika inficiranih virusom HIV-1, prethodno neliječenih ART-om, u kojem se uspoređivao darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan s lopinavirom/ritonavirirom 800/200 mg na dan (primijenjen u režimu dvaput na dan ili jedanput na dan). U obje skupine primijenjen je točno određeni osnovni režim koji se sastojao od tenofovirdizoproksilfumarata 300 mg jedanput na dan i emtricitabina 200 mg jedanput na dan.

U tablici ispod prikazani su analizirani podaci djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana iz ispitivanja ARTEMIS:

ARTEMIS						
	48. tjedan ^a			96. tjedan ^b		
Ishodi	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan N=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan N=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^c Svi bolesnici	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
S početnom HIV-RNK < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
S početnom HIV-RNK ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
S početnim brojem CD4+ stanica ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a Podaci temeljeni na analizama u 48. tjednu

^b Podaci temeljeni na analizama u 96. tjednu

^c Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^d Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^e Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s plazmatskom razinom HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran liječenju darunavirom/ritonavirirom (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) za oboje ITT (engl. *Intent-To-Treat*) i OP (engl. *On*

Protocol) populacijama. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju *ARTEMIS*. Ti su podaci održani do 192. tjedna liječenja u ispitivanju *ARTEMIS*.

Djelotvornost darunavira 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
<i>Ishodi</i>	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan + OBR N=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S početnom HIV-1 RNK (kopija/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
S početnim brojem CD4+ stanica (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugo	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Razlika srednjih vrijednosti

^e Prethijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor, definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, nije inferioran uz liječenje darunavirom/ritonavirirom od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s darunavirom/ritonavirirom od 600/100 mg dvaput na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK $\geq 100 000$ kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijski bolesnici

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg

DIONE je otvoreno ispitivanje faze II koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s niskom dozom ritonavira u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, u dobi od 12 godina do < 18 godina i težine najmanje 40 kg. Ovi bolesnici su primili darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

DIONE	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	83,3% (10)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti ^b	14
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ sniženje virusnog opterećenja plazme naspram početnih vrijednosti	100%

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su privremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0

U otvorenom ispitivanju faze II/III (GS-US-216-0128) ocjenjivale su se djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika darunavira od 800 mg u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) i najmanje 2 NRTI-ja u 7 prethodno liječenih, virološki suprimiranih adolescenata s HIV-1 infekcijom koji su težili najmanje 40 kg. Bolesnici su prethodno primali stabilan antiretrovirusni režim (tijekom najmanje 3 mjeseca), koji se sastojao od darunavira primijenjenog s ritonavikom i 2 NRTI-ja. Zatim su prešli s ritonavira na kobicistat u dozi od 150 mg jedanput na dan te nastavili primjenjivati darunavir (N=7) i 2 NRTI-ja.

Virološki ishodi u 48. tjednu u virološki suprimiranih adolescenata koji su prethodno primali ART	
GS-US-216-0128	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N=7)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema <i>snapshot</i> algoritmu američke Uprave za hranu i lijekove	85,7% (6)
Medijan promjene postotka CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-6,1%
Medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-342 stanice/mm ³

^a Nije provedena imputacija (opaženi podaci).

Rezultate dodatnih kliničkih ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om, vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 600 mg tablete.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnica (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavirom/ritonavikom (600/100 mg dvaput na dan ili 800/100 mg jedanput na dan) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanice, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu

zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primjenjenog istodobno s kobicistatom ili ritonavirom, ispitivana su u zdravih odraslih dobrovoljaca i u bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša u bolesnika inficiranih s HIV-1 nego u zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru u bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama α_1 -kiselog glikoproteina (AAG, od engl. *α_1 -acid glycoprotein*) u bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Kobicistat i ritonavir inhibiraju CYP3A te na taj način značajno povećavaju koncentracije darunavira u plazmi.

Za informacije o farmakokinetičkim svojstvima kobicistata, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dvaput na dan. Ukupni učinak pospješena farmakokinetike ritonavirom bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti kobicistata ili niske doze ritonavira je niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se darunavir tablete moraju uzimati s kobicistatom ili ritonavirom te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiselog glikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dvaput na dan.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonavirom treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira u ljudi, svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonavirom, približno 79,5% i 13,9% primijenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primijenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonavirom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirovom uzetih dva puta na dan, u 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena darunavira/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirovom uzetih dvaput na dan, u 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirovom uzetih jedanput na dan, u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, pokazala je da darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti u adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirovom uzetih jedanput na dan, u 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i težine najmanje 14 kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za darunavir/ritonavir temeljen na težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira od 800 mg primijenjenog istodobno s kobicistatom od 150 mg u pedijatrijskih bolesnika ispitivana se u 7 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0128. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti adolescenata (AUC_{0-24}) bila je slična za darunavir, dok je za kobicistat bila 19% viša od izloženosti opažene u odraslih bolesnika koji su primali darunavir od 800 mg zajedno s kobicistatom od 150 mg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0130. Opažena razlika u izloženosti kobicistatu nije se smatrala klinički značajnom.

	Odrasli u ispitivanju GS-US-216-0130, 24. tjedan (referentna skupina) ^a srednja vrijednost (%CV) GLSM	Adolescenti u ispitivanju GS-US-216-0128, 10. dan (ispitivana skupina) ^b srednja vrijednost (%CV) GLSM	Omjer GLSM-a (90% CI) (ispitivana/ referentna skupina)
N	60 ^c	7	
Farmakokinetički parametri za darunavir			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Farmakokinetički parametri za kobicistat			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8730	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0	1,28 (0,51-3,22)

^a Podaci za 24. tjedan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

^b Podaci za 10. dan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

^c N=59 za AUC_{tau} i C_{tau}.

^d Koncentracija prije primjene doze (0 sati) koristila se kao zamjena za koncentraciju nakon 24 sata za potrebe procjenjivanja vrijednosti AUC_{tau} i C_{tau} u ispitivanju GS-US-216-0128.

^e N=57 i N=5 za C_{tau} (GLSM) u ispitivanju GS-US-216-0130 odnosno ispitivanju GS-US-216-0128.

GLSM (engl. *geometric least-squares mean*), geometrijska srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata; CV (engl. *coefficient of variation*), koeficijent varijacije.

Starije osobe

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka u HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob ≥ 65) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike u dobi iznad 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Spol

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) u HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s ¹⁴C -darunavirom s ritonavirirom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da u bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza darunavira primijenjenog istodobno s ritonaviro (600/100 mg) dvaput na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem funkcije jetre usporediva s onom u zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se darunavir mora primijenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dvaput na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri darunavira koji se nije vezao (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dvaput na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)^a	Treće tromjesečje trudnoće (n=12)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 za AUC_{12h}

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=17)	Treće tromjesečje trudnoće (n=15)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} bile su 33%, 31% odnosno 30% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg primijenjenog jedanput na dan tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru. U žena koje uzimaju darunavir/kobicistat tijekom drugog

tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina C_{min} . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti niže).

Farmakinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju			
Farmakinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=7)	Treće tromjesečje trudnoće (n=6)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2,199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 618 ± 34 862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće, C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirovom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. U glodavača, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primjećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). U štakora, kombinacija darunavira s ritonavirovom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih otočića u pankreasu (samo u mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. U pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih (AUC - 0,5 puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom u štakora i kunića, a niti u miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirovom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine u mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirovom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenaadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirovom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. U mladim štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i

mozgu, bila je značajno viša nego u odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek u mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivi s onim opaženim u odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, darunavir s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira u miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo u mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je u muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme u miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače u glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je u štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i u ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta (u miševa) te 0,7 i 1 puta (u štakora), u odnosu na opaženu izloženost u ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti u ljudi, primijećene su promjene na bubrezima u miševa (nfroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija). Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
silicificirana mikrokristalična celuloza (celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol)
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172) – samo u 400 mg filmom obloženim tabletama
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Držati bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

400 mg filmom obložene tablete:

Bočica (HDPE), PP zatvarač s evidencijom otvaranja siguran za djecu sa sredstvom za sušenje:

- 30 tableta: 1 bočica s 30 filmom obloženih tableta,
- 60 tableta: 2 bočice s 30 filmom obloženih tableta,
- 90 tableta: 3 bočice s 30 filmom obloženih tableta,
- 180 tableta: 6 bočica s 30 filmom obloženih tableta.

800 mg filmom obložene tablete:

Bočica (HDPE), PP zatvarač s evidencijom otvaranja siguran za djecu sa sredstvom za sušenje:

- 30 tableta: 1 bočica s 30 filmom obloženih tableta,
- 90 tableta: 3 bočice s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

400 mg filmom obložene tablete:

30 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/001
60 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/002
90 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/003
180 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/004

800 mg filmom obložene tablete:

30 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/009
90 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Narančastosmeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom S2 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 19,5 x 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Darunavir Krka d.d., primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) (vidjeti dio 4.2).

Darunavir Krka d.d. od 600 mg tablete mogu se primjenjivati da bi se osigurali prikladni režimi doziranja (vidjeti dio 4.2):

- Za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih bolesnika prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom (ART), uključujući bolesnike koji su prethodno bili liječeni u znatnoj mjeri.
- Za liječenje HIV-1 infekcije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i težine najmanje 15 kg.

Pri donošenju odluke o početku liječenja darunavirom primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira, mora se pažljivo razmotriti dosadašnje liječenje pojedinog bolesnika i obrasce mutacija povezanih s različitim lijekovima. Smjernice za primjenu darunavira moraju se temeljiti na genotipskim i fenotipskim pretragama (kada su dostupne) kao i dosadašnjem liječenju (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije darunavirom, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze niti da prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Doziranje

Darunavir se uvijek mora primjenjivati peroralno s niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije darunavirom, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete ne smiju se žvakati niti lomiti. Jačina nije prikladna za doziranje ispod 600 mg. Nije moguće primjenjivati sva pedijatrijska doziranja ovim lijekom. Dostupne su druge jačine tableta i oblici darunavira.

Odrasli bolesnici prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je 600 mg dvaput na dan uz 100 mg ritonavira dvaput na dan uzeto s hranom. Darunavir Krka d.d. od 600 mg tablete mogu se primijeniti za dostizanje režima doziranja od 600 mg dvaput na dan.

Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om

Za preporučena doziranja u bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka Darunavir Krka d.d. 400 mg i 800 mg tablete.

Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)

Doza darunavira i ritonavira na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika, prikazana je u tablici niže.

Preporučena doza darunavira i ritonavira^a za pedijatrijske bolesnike (od 3 do 17 godina) koji nisu prethodno liječeni	
Tjelesna težina (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedanput na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir jedanput na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir jedanput na dan

^a oralna otopina ritonavira: 80 mg/ml

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i težine najmanje 15 kg)
Uobičajeno se preporučuje darunavir dvaput na dan uz ritonavir uzeto s hranom.

Režim doziranja darunavira jedanput na dan s ritonavir^a uzeto s hranom može se primijeniti u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* i koji imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i CD4+ broj stanica ≥ 100 stanica x 10⁶/l.

* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, I74P, L76V, I84V i L89V

Preporučena doza darunavira s niskom dozom ritonavira za pedijatrijske bolesnike temelji se na tjelesnoj težini i ne smije prelaziti preporučenu dozu za odrasle (600/100 mg dvaput na dan ili 800/100 mg jedanput na dan).

Preporučena doza darunavira i ritonavira^a za pedijatrijske bolesnike (od 3 do 17 godina) koji su prethodno liječeni		
Body weight (kg)	Doza (jedanput na dan s hranom)	Doza (dvaput na dan s hranom)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedanput na dan	375 mg darunavir /50 mg ritonavir dvaput na dan
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunavir /100 mg ritonavir jedanput na dan	450 mg darunavir /60 mg ritonavir dvaput na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavir /100 mg ritonavir jedanput na dan	600 mg darunavir /100 mg ritonavir dvaput na dan

^a oralna otopina ritonavira: 80 mg/ml

Za pedijatrijske bolesnike koji su prethodno liječeni ART-om, preporučuje se testiranje genotipa HIV-a. Međutim, kada testiranje genotipa HIV-a nije moguće provesti, preporučeni režim doziranja darunavira/ritonavira je jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu uzimali inhibitore proteaze HIV-a i dvaput na dan, preporučeni režim doziranja u bolesnika koji su prethodno uzimali inhibitore proteaze HIV-a.

Preporuka u slučaju propuštenih doza

U slučaju kad se doza darunavira i/ili ritonavira propusti unutar 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu darunavira i ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako se primijeti da je doza propuštena više od 6 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ova smjernica temeljena je na 15 satnom poluvijeku darunavira u prisutnosti ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 12 sati.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu darunavira i ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu darunavira i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se darunavir u toj dohnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, međutim darunavir se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre. Teško oštećenje funkcije jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se darunavir ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Darunavir /ritonavir se ne smije primjenjivati u djece s tjelesnom težinom manjom od 15 kg, jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1). Darunavir/ritonavir se ne smije primjenjivati u djece uzrasta ispod 3 godine zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Režim doziranja za darunavir i ritonavir na temelju tjelesne težine naveden je u tablicama iznad.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. Darunavir/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Nacin primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju darunavir s niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Kombinacija rifampicina s darunavirom uz istodobno nisku dozu ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s kombinacijom lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Te djelatne tvari, primjerice, uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovini)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama, vidjeti dio 4.5)
- sildenafil – kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

Darunavir se uvijek mora primjenjivati peroralno s niskom dozom ritonavira koji pospješuje farmakokinetiku i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Stoga se, prije početka terapije darunavirom, mora pročitati odgovarajući sažetak opisa svojstava za ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2 nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiseli glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiseli glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici – doziranje jedanput na dan

Darunavir koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati u onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4⁺ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim s ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl.

Nucleo(s)ide reverse transcriptase inhibitors). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Darunavir se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Trudnoća

Darunavir/ritonavir se tijekom trudnoće smiju uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. U trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni darunavira u bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene darunavira u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja lijeka darunavir/ritonavir (n=3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko (< 0,1%) prijavljivani, a tijekom postmarketinskog iskustva prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. Darunavir se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni darunavirom/ritonavirom bez raltegravira ili raltegravirom bez darunavira (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. Darunavir se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja darunavirom. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavir/ritonavir (n=3063), hepatitis je prijavljen u 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju s darunavirom/ritonavirom. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije darunavirom/ritonavirom moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT u bolesnika s podležećim kroničnim hepatitisom, cirozom ili u bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja darunavirom/ritonavirom.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti

jetre, hepatomegalije) u bolesnika koji uzimaju darunavir/ritonavir mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost darunavira nije ustanovljena u bolesnika s teškim podležećim poremećajima jetre, stoga je darunavir kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Darunavir se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, u takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu u bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. U nekih je bolesnika primijenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačajna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s darunavirom primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zosteru uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5. Efavirenz u kombinaciji s pojačanim darunavirom jedanput na dan može rezultirati suboptimalnom vrijednošću C_{min} darunavira. Ako je potrebno primjenjivati efavirenz u kombinaciji s darunavirom, za darunavir/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.5).

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonaviro

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dvaput na dan. Stoga se darunavir mora primjenjivati samo u kombinaciji s niskom dozom ritonavira koji služi kao farmakokinetički pojačivač (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo darunavira/ritonavira, što može biti pripisano prisustvu niske doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovih transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatran eteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti tablicu interakcija ispod).

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru/ritonaviru

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem CYP3A. Moglo bi se očekivati da lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povećavaju klirens darunavira i ritonavira, što bi rezultiralo nižim koncentracijama darunavira i ritonavira u plazmi (npr. rifampicin, gospina trava, lopinavir). Istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira te može rezultirati povišenjem koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola). Ove interakcije su opisane u donjoj tablici interakcija.

Tablica interakcija

Interakcije između darunavira/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%nom intervalu pouzdanosti omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) raspona 80-125% (nije određeno je označeno kao „NO“).

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s [#] u donjoj tablici) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene, ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s darunavirom, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA		
Lijekovi prema terapijskim skupinama	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prijenosa lanca integraze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{min} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Koristeći unakrižnu usporedbu ispitivanja s prethodnim farmakokinetičkim podacima	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini da učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i raltegraviri mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Nukleos(t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC $\downarrow$ 9% didanozin C_{min} ND didanozin C_{max} $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ darunavir C_{max} $\leftrightarrow$	Darunavir se može istodobno primijeniti s niskom dozom ritonavira i didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon darunavira/ritonavira koji se uzima s hranom.
Tenofovir dizoproksil 245 mg jedanput na dan	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir C_{min} $\uparrow$ 37%	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se darunavir

	tenofovir $C_{\max}$ ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir $C_{\min}$ ↑ 24% #darunavir $C_{\max}$ ↑ 16% (↑ tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira daje u kombinaciji s tenofovir dizoproksilomom, posebno u bolesnika s podležecom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili u bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabin/tenofoviralafenamida kada se uzima s darunavirom s niskom dozom ritonavira je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira.	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze.
Ne-nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz $C_{\min}$ ↑ 17% efavirenz $C_{\max}$ ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir $C_{\min}$ ↓ 31% #darunavir $C_{\max}$ ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirenu može biti indicirano kada je darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i dan u kombinaciji s efavirenzom. Efavirenz u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira $C_{\min}$. Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom, mora se primijeniti darunavir/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dvaput na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin $C_{\min}$ ↓ 49% etravirin $C_{\max}$ ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir $C_{\min}$ ↔ darunavir $C_{\max}$ ↔	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i etravirinom <u>200 mg dvaput na dan</u> može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Nevirapin 200 mg dvaput na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin $C_{\min}$ ↑ 47% nevirapin $C_{\max}$ ↑ 18% #darunavir: koncentracije su bile konzistentne s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin $C_{\min}$ ↑ 178% rilpivirin $C_{\max}$ ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{\min}$ ↓ 11% darunavir $C_{\max}$ ↔	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i rilpivirinom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primjene dodatne niske doze ritonavira[†]		

Atazanavir 300 mg jedanput na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: usporedba atazanavira/ritonavira 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavira 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavirom/ritonavirirom 400/100 mg dvaput na dan. Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Indinavir 800 mg dvaput na dan	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: usporedba indinavira/ritonavira dvaput na dan naspram 800/100 mg dvaput na dan naspram indinavira/darunavira/ritonavira 800/400/100 mg dvaput na dan. Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira 400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dvaput na dan.	Kada se darunavir primijeni istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dvaput na dan na 600 mg dvaput na dan u slučaju nepodnošljivosti.
Sakvinavir 1000 mg dvaput dnevno	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6% Sakvinavir: usporedba sakvinavira/ritonavira 1000/100 mg dvaput na dan naspram sakvinavira/darunavira/ritonavira 1000/400/100 mg dvaput na dan Darunavir: usporedba darunavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan naspram darunavira/ritonavira 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dvaput na dan.	Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom.
<i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira[†]</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C_{min} ↓ 51% [‡] darunavir C_{max} ↓ 21% [‡]	Zbog smanjene izloženosti (AUC) darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Odavde proizlazi da je istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira i kombiniranog lijeka lopinavira/ritonavira kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvaput na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21%	

	‡ na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dvaput na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira.
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Temeljeno na teorijskim postavkama očekuje se da će darunavir povećati koncentracije alfuzozina u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETIK		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A, i kao takav može biti inhibiran darunavirom istodobno primijenjenim s niskom dozom ritonavira.	Istodobna primjena s darunavirom i niskom dozom ritonavira može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika na produljeni ili odgođenu respiratornu depresiju.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemski) Meksiletin Propafenon	Nije ispitano. Očekuje se da će darunavir povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuju istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira.
Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Istodobna primjena darunavira istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑ digoksin zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno propisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji darunavirom/ritonavirirom. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dvaput na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentraciju 14-OH- klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s darunavirom/ritonavirirom. (↑ klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira. Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
ANTIAGOAGULANSI/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA		

Apiksaban Edoksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena darunavira s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa, što može povećati rizik od krvarenja. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira i ovih antikoagulansa.
Dabigatran Tikagrelor	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može dovesti do značajnog povećanja izloženosti dabigatranu ili tikagreloru.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s dabigatranom ili tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombotičnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s darunavirom i niskom dozom ritonavira može utjecati na koncentracije varfarina.	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (INR, od engl. <i>international normalised ratio</i>) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s darunavirom primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira.
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi. (indukcija CYP450 enzima)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima.
Karbamazepin 200 mg dvaput na dan	Karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze darunavira/ritonavira. U slučaju potrebe za kombinacijom darunavira/ritonavira i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Mora se pratiti koncentracije karbamazepina, a dozu je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu darunavira/ritonavira.
Klonazepam	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog darunavira s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačani darunavir primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin C _{max} ↓ 36%	Ako se antidepresivi primjenjuju uz darunavir s niskom dozom ritonavira, preporučeni pristup je

Sertralin 50 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ Istodobno uzimanje darunavira istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira i tih antidepresiva može povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započnu liječenje s darunavirom s niskom dozom ritonavira mora se pratiti na odgovor na antidepresive. Preporučuje se kliničko praćenje kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim darunavirom je kontraindicirana.
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s darunavirom istodobno primijenjenim s niskom dozom ritonavira, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nije ispitano. Darunavir može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
Klotrimazol	Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povisiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a)	Ako je potrebno liječenje darunavirom istodobno primijenjenim s niskom dozom ritonavira, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija darunavira i artemetera/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu se kombinaciju mora primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povisujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.	Kombinacija rifapentina i darunavira s istodobno primijenjenom niskom dozom ritonavira se ne preporučuje. Kombinacija rifampicina i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C _{min} ** ↑ ND rifabutin C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% ** zbroj aktivnih komponenti rifabutina (osnovni lijek + 25- <i>O</i> -desacetil metabolit) Ispitivanje interakcije pokazalo je usporedbu dnevnu sistemsku izloženost za rifabutin između liječenja s 300 mg jedanput na dan samostalno i 150 mg jedanput svaki drugi dan u kombinaciji s darunavirom/ritonaviirom (600/100 mg dvaput na dan) uz oko 10 puta veću dnevnu izloženost aktivnom metabolitu 25- <i>O</i> -desacetilrifabutin. Osim toga, AUC zbroja aktivnih komponenti rifabutina (izvorni lijek + 25- <i>O</i> -desacetil metabolit) povišen je 1,6 puta, dok je C _{max} ostala usporediva. Nedostaju podaci usporedbe s referentnom dozom od 150 mg jedanput na dan. (Rifabutin je induktor i supstrat CYP3A). Povišena sistemsku izloženost darunaviru primijećena je kad je darunavir istodobno primjenjen sa 100 mg ritonavira i rifabutinom (150 mg jedanput svaki drugi dan).	U bolesnika koji primaju kombinaciju lijekova s darunavirom istodobno primijenjenog s ritonaviirom potrebno je 75% smanjenje doze rifabutina u odnosu na uobičajenu dozu od 300 mg/dan (npr. rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan) te pojačano praćenje štetnih događaja povezanih s rifabutinom. U slučaju sigurnosnih problema, mora se razmotriti daljnje povećanje intervala doziranja rifabutina i/ili praćenje razina rifabutina. Moraju se uzeti u obzir službene smjernice primjerenog liječenja tuberkuloze u HIV-om inficiranih bolesnika. Na temelju sigurnosnog profila darunavira/ritonavira, povišena izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahtijeva prilagodbu doze darunavira/ritonavira. Na osnovu farmakokinetičkog modela, ovo sniženje doze od 75% primjenjivo je također ako bolesnici primaju rifabutin pri dozama različitim od 300 mg/dan.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib	Nije ispitano. Očekuje se da će darunavir povećati koncentracije tih antineoplastika	Koncentracije tih lijekova mogu se povećati kada se primjenjuju

Vinblastin Vinkristin	u plazmi. (CYP3A inhibicija)	istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira rezultirajući potencijalom za povećanje nuspojava obično povezanih s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s darunavirom primijenjenim s niskom dozom ritonavira. Istodobno uzimanje everolimusa ili irinotekana i darunavira s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje.
Everolimus Irinotekan		
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Očekuje se da će darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (CYP3A inhibicija).	Istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira i kvetiapina je kontraindicirana jer može povisiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina mogu dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Nije ispitano. Očekuje se da će darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp-a)	Može biti potrebno smanjenje doze za te lijekove kada se primjenjuju istodobno s darunavirom s istodobno primijenjenom niskom dozom ritonavira.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira i lurasidona, pimozida ili sertindola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će darunavir povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se darunavir istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dvaput na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazon propionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana u zdravih ispitanika, značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola snizile približno 86% (90% CI 82-89%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske učinci kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni u bolesnika koji su	Istodobno uzimanje darunavira s niskom dozom ritonavira i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna

	primali ritonavir i inhalirali ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati. Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene kada se primjenjuju istodobno s darunavirom s niskom dozom ritonavira, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.	korist za bolesnika ne prevladava rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida. U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.
Deksametazon (sistemi)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemi deksameton mora se primijeniti s oprezom kada se kombinira s darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira.
ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA		
Bosentan	Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i darunavira primijenjenog s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije bosentana u plazmi. Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)	Kada se bosentan daje istodobno s darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira mora se pratiti bolesnikova podnošljivost bosentana.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori proteaze		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir s niskom dozom ritonavira može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira i elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira s glekaprevirom/pibrentasvirom.
BILJNI PRIPRAVKI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira i ritonavira u plazmi. (indukcija CYP450)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ne smije se istodobno primijenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunavirom (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući

	primjenjuju istodobno s darunavirom primijenjenim s niskom dozom ritonavira. (inhibicija CYP3A)	rabdomiolizu. Istodobna primjena darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 puta atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 puta #darunavir/ritonavir	Kada se želi primijeniti atorvastatin i darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81% [†] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [†] kod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primijeniti pravastatin i darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pritom pratiti sigurnost primjene.
Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% na temelju objavljenih podataka s darunavirom/ritonavikom	Kada je potrebno primijeniti rosvastatin i darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosvastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pritom pratiti sigurnost primjene.
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Temeljeno na teorijskim postavkama, očekuje se da će pojačani darunavir povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodoba primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dvaput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira može se istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek. Istodobna primjena everolimusa i darunavira istodobno primijenjenog s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT

		intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s darunavirom/ritonavikom. Međutim, možda će biti potrebno povišenje doze metadona kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena zbog indukcije metabolizma ritonavikom. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je u nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s darunavirom/ritonavikom, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim darunavirom.
KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan)	Nije ispitano s darunavirom/ritonavikom.	Kada se darunavir istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje, radi rizika od nastanka hiperkalemije.
Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β s darunavirom/ritonavikom	Preporučuju se alternativne ili dodatne kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s darunavirom i niskom dozom ritonavira. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s naloksegolom je kontraindicirana.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	U ispitivanju interakcija [#] , primijećena je usporediva sistemska izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg samo sildenafilu i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafilu	Kombinacija avanafila i darunavira s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-

	istodobno primijenjenog s darunavirom i niskom dozom ritonavira.	5 za liječenje erektilne disfunkcije s darunavirom primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Ako je istodobna primjena darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafil ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafil ili tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira može povećati koncentracije sildenafil ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafil za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom darunavira primijenjenog istodobno s niskom dozom ritonavira. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena darunavira s niskom dozom ritonavira i sildenafil kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i darunavira s niskom dozom ritonavira.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira može biti primijenjen istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralni) Zolpidem	Nije ispitano. Sedativi/hipnotici se opsežno metaboliziraju putem CYP3A. Istodobna primjena s darunavirom/ritonavirovom može izazvati velik porast koncentracije tih lijekova.	Preporučuje se kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuje darunavir s tim sedativima/hipnoticima i u obzir treba uzeti nižu dozu sedativa/hipnotika.
Midazolam (kroz usta) Triazolam	Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s darunavirom istodobno primijenjenim s niskom dozom ritonavira to može izazvati velik porast koncentracija ovog benzodiazepina. Podaci iz istodobne primjene	Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s darunavirom s niskom dozom ritonavira, primjena bi morala biti u jedinici intenzivnog liječenja ili sličnom odjelu gdje je sigurno pomno kliničko praćenje, te primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili

	parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza ukazuju na mogući porast razine midazolama u plazmi 3-4 puta.	produljene sedacije. Mora se uzeti u obzir prilagodba doze midazolama, posebno u slučaju primjene više od jednokratne doze midazolama. Darunavir s niskom dozom ritonavira je kontraindicirana s triazolamom ili oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3).
TERAPIJA PRIJEVREMENE EJAKULACIJE		
Dapoksetin	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s dapoksetinom je kontraindicirana.
UROLOŠKI LIJEKOVI		
Fesoterodin Solifenacin	Nije ispitano.	Primjenjivati s oprezom. Potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave fesoterodina ili solifenacina, može biti potrebno smanjenje doze fesoterodina ili solifenacina.

[#] Ispitivanja su bila provedena s nižim dozama darunavira od preporučenih ili s različitim režimom doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje).

[†] Djelotvornost i sigurnost primjene darunavira sa 100 mg ritonavira s bilo kojim drugim IP HIV-a (npr. (fos)amprenavir i tipranavir) nisu ustanovljene u HIV bolesnika. Prema postojećim smjernicama liječenja općenito se ne preporučuje dvojna terapija inhibitorima proteaze.

[‡] Ispitivanje je provedeno s tenofoviridizoproksilfumaratom 300 mg jedanput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općenito pravilo je da se, pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica i posljedično smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, u obzir uzmu podaci dobiveni na životinjama kao i kliničko iskustvo u trudnica.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja o ishodu trudnoće s darunavirom u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeku i na visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti. Majke koje primaju lijek Darunavir Krka d.d. se mora uputiti da ni pod kojim uvjetima ne doje zbog mogućeg prijenosa virusa HIV-a i zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Darunavir u kombinaciji s ritonavirom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica u nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, što se mora

imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika u kojih je započela terapija darunavirom/ritonavirom od 600/100 mg dvaput na dan) 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedna. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučnina, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96 tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene darunavira/ritonavira od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192 tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja darunavirom/ritonavirom od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedana.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene s darunavirom/ritonavirom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	thrombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)
<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaj oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija
rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, navale vučine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopjsja</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadraženost grla
rijetko	rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija
manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizestezija
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni,

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
	papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboroični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgijska bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zamica, nenormalno osjećanje, kseroza

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo darunavir/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez darunavira/ritonavira. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9, 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4, 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir tablete s niskom dozom ritonavira dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir tablete s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su darunavir primijenjen istodobno s ritonavirima od 600/100 mg dvaput na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja u ljudi darunavirom primijenjenim istodobno s niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavirima primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje darunavirom. Liječenje predoziranja darunavirom sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

S obzirom na to da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK
oznaka: J05AE10.

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4,5 \times 10^{-12}$ M). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusi odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir (raspon: 23–50 puta) pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokustu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje TITAN i objedinjena analiza ispitivanja POWER 1, 2 i 3 te DUET 1 i 2) pokazali su da je virološki odgovor na darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV) EC_{50} darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim $PV \leq 10$ puta su osjetljivi; izolati s $PV > 10$ puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s $PV > 40$ puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na darunaviru/ritonaviru od 600/100 mg dvaput na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i koji su prvi put liječeni darunavirom u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjedan	ODIN 48. tjedan		TITAN 48. tjedan
	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N=343	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan N=296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan N=298
Ukupan broj viroloških neuspjeha ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i spareni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije ^b na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
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
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzoviran algoritam na temelju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNK < 400 kopija/ml)

^b IAS-USA liste

Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Klinički rezultati

Odrasli bolesnici

Za rezultate kliničkog ispitivanja u odraslih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Darunavir Krka d.d. 400 mg i 800 mg tablete.

Djelotvornost darunavira od 600 mg dvaput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira dvaput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti darunavira primijenjenog istodobno s ritonavikom (600/100 mg dvaput na dan) u bolesnika prethodno liječenih ART-om temelje se na analizi podataka dobivenih nakon 96 tjedana liječenja u ispitivanju *TITAN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om, a neliječenih lopinavirom, na analizi podataka dobivenih nakon 48 tjedana liječenja u ispitivanju *ODIN* faze III u bolesnika prethodno liječenih ART-om bez DRV RAM, i analizama podataka dobivenih nakon 96 tjedana u ispitivanjima *POWER* 1 i 2, faze IIB u bolesnika prethodno liječenih ART-om koji imaju visoki stupanj rezistencije na PI.

TITAN je randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje otvorenog tipa, faze III pri čemu je uspoređivan darunavir primijenjen istodobno s ritonavikom (600/100 mg dvaput na dan) naspram lopinavira/ritonavira (400/100 mg dvaput na dan) u odraslih bolesnika inficiranih HIV-1 prethodno liječenih ART-om, ali neliječenih lopinavirom. Obje skupine bolesnika su primale optimizirani osnovni režim (OOR) liječenja koji se sastojao od najmanje 2 antiretrovirusna lijeka (NRTI sa ili bez NNRTI).

Tablica ispod prikazuje analizirane podatke djelotvornosti nakon 48. tjedna ispitivanja *TITAN*.

TITAN			
Ishodi	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan + OOR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan + OOR N=297	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Medijan promjene broja CD4 ⁺ stanica od početne vrijednosti (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TRECVR algoritmu

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^c Bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

U 48. tjednu, neinferiornost u virološkom odgovoru na liječenje darunavirom/ritonavikom, definiran kao postotak bolesnika s HIV-1 RNK razinom u plazmi < 400 i < 50 kopija/ml, pokazan je (uz prethodno definiranu 12% granicu neinferiornosti) za ITT i OP populaciju. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju *TITAN*, sa 60,4% bolesnika u skupini liječenoj darunavirom/ritonavikom koji su imali HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 96. tjednu u usporedbi s 55,2% u skupini liječenoj lopinavirom/ritonavikom [razlika: 5,2%, 95% CI (-2,8;13,1)].

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, I33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio < 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Ishodi	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan + OOR N=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b

< 50 kopija/ml ^a			
S početnom HIV-1 RNK (kopija/ml)	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)
≥ 100 000			
S početnim brojem CD4+ stanica (x 10 ⁶ /l)	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)
< 100			
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugo	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,8)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Razlika srednjih vrijednosti

^e Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje darunavirom/ritonavirovom od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

U randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2** uspoređivao se darunavir primijenjen istodobno s ritonavirovom (600/100 mg dvaput na dan) s kontrolnom skupinom koja je primala režim IP prema izboru ispitivača u bolesnika inficiranih s HIV-1 koji su pokazali neuspjeh u više od 1 režima s IP. U oba ispitivanja primijenjen je OOR koji se sastojao od najmanje 2 NRTI sa ili bez enfuvirtida (ENF).

Tablica ispod prikazuje objedinjene podatke djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana u ispitivanjima **POWER 1** i **POWER 2**.

Objedinjeni podaci ispitivanja POWER 1 i POWER 2						
Ishodi	48. tjedan			96. tjedan		
	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvaput na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika liječenja
HIV RNK < 50 kopija/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Srednja vrijednost	103	17	86	133	15	118

promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^b			(57; 114) ^c			(83,9; 153,4) ^c
---	--	--	------------------------	--	--	----------------------------

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

^c 95% intervali pouzdanosti

Analize podataka liječenja od 96 tjedana u ispitivanjima *POWER* pokazale su održanu antiretrovirusnu djelotvornost i imunološku korist.

Od 59 bolesnika koji su odgovorili potpunom virusnom supresijom (< 50 kopija/ml) u 48. tjednu, 47 bolesnika (80% odgovora u 48. tjednu) pokazalo je odgovor i u 96. tjednu.

Početni genotip ili fenotip i virološki ishod

Početni genotip i PV darunavira (promjena u osjetljivosti u odnosu na referentnu vrijednost) pokazali su se predikcijskim faktorima virološkog ishoda.

Udio (%) bolesnika s odgovorom (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) na darunavir primijenjen istodobno s ritonaviro (600/100 mg dvaput na dan) po početnom genotipu i početnoj PV darunavira te prema primjeni enfuvirtida (ENF): Poput tretirane analize POWER i DUET ispitivanja.

	Broj mutacija na početku liječenja ^a				DRV PV na početku liječenja ^b			
Odgovor (HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 24. tjednu) %, n/N	Svi rasponi	0-2	3	≥ 4	Svi rasponi	≤ 10	10-40	> 40
Svi bolesnici	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Bolesnici koji prije nisu liječeni s ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Broj mutacija s popisa mutacija povezanih sa smanjenim odgovorom na darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V ili L89V)

^b promjena vrijednosti EC₅₀

^c "Bolesnici koji još nisu uzimali/ne uzimaju prvi put ENF" uključuje bolesnike koji još nisu uzimali ENF ili su ga uzimali, ali ne prvi put

^d "Bolesnici bez iskustva u liječenju s ENF" uključuje bolesnike koji su u ispitivanju ENF uzeli prvi put

Pedijatrijski bolesnici

Rezultate kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika koji nisu liječeni ART-om u dobi od 12 do 17 godina, pogledajte u sažetku opisa svojstava lijeka za lijek Darunavir Krka d.d. 400 mg i 800 mg tablete.

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 6 do < 18 godina i težine najmanje 20 kg
DELPHI je otvoreno ispitivanje faze II, koje procjenjuje farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s niskom dozom ritonavira u 80 pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 6 do 17 godina i težine najmanje 20 kilograma. Ovi bolesnici primali su darunavir/ritonavir dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini). Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log₁₀ naspram početnih vrijednosti.

U ispitivanju je bilo dopušteno bolesnicima koji su bili pod rizikom od prekida terapije zbog nepodnošenja ritonavir oralne otopine (npr. nepodnošenje okusa) prijeći na oblik u kapsulama. Od 44 bolesnika koji su uzimali ritonavir oralnu otopinu, njih 27 prešlo je na 100 mg kapsule i time prešlo preporučeno doziranje na temelju tjelesne težine, a da pri tome nisu opažene promjene u sigurnosti.

DELPHI	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	47,5% (38)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 ⁺ stanica u odnosu na početni ^b	147

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Prema TLOVR cenzoriranom algoritmu nevirolškog neuspjeha 24 (30,0%) bolesnika je doživjelo virološki neuspjeh, od čega je 17 (21,3%) bolesnika bilo s povratnim virološkim neuspjehom i 7 (8,8%) bolesnika je bilo bez odgovora.

Pedijatrijski bolesnici prethodno liječeni ART-om u dobi od 3 do 6 godina

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira/ritonavira dvaput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, procijenjene su u otvorenom ispitivanju **ARIEL** faze II, u 21 pedijatrijskog bolesnika prethodno liječenih ART-om inficiranih s HIV-1, u dobi od 3 do < 6 godina i težine 10 kg do < 20 kg. Bolesnici su primili režim liječenja dvaput na dan ovisno o tjelesnoj težini, pri čemu su bolesnici tjelesne težine 10 kg do < 15 kg primili darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvaput na dan, dok su bolesnici tjelesne težine 15 kg do < 20 kg primili darunavir/ritonavir 375/50 mg dvaput na dan. U tjednu 48, virološki odgovor, definiran kao postotak bolesnika s potvrđenim virusnim opterećenjem u plazmi < 50 HIV-1 RNK kopija/ml, procijenjen je u 16 pedijatrijskih bolesnika u skupini 15 kg do < 20 kg i 5 pedijatrijskih bolesnika u skupini 10 kg do < 15 kg koji su primali darunavir/ritonavir u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju prema tjelesnoj težini).

ARIEL		
<i>Ishodi u 48 tjednu</i>	darunavir/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg N=5	15 kg do < 20 kg N=16
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Postotak promjene CD4 ⁺ od početne vrijednosti ^b	4	4
Srednja vrijednost promjene CD4 ⁺ stanica u odnosu na početni ^b	16	241

^a pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b bolesnik koji nije završio ispitivanje = neuspjeh

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika ispod 15 kg i nije moguće dati preporuke za doziranje.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnica (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavirom/ritonavir (600/100 mg dvaput na dan ili 800/100 mg jedanput na dan) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanice, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primijenjenog istodobno s ritonaviirom, ispitivana su u zdravih odraslih dobrovoljaca i u bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša u bolesnika inficiranih s HIV-1 nego u zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru u bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama α_1 -kiselog glikoproteina (AAG, od engl. *α_1 -acid glycoprotein*) u bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibiraju CYP3A te na taj način značajno povećavaju koncentracije darunavira u plazmi.

Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dvaput na dan. Ukupni učinak pospješena farmakokinetike ritonaviirom bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti niske doze ritonavira je 30% niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se darunavir tablete moraju uzimati s ritonaviirom te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiseloglikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,9$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dvaput na dan.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonaviirom treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira u ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonaviirom, približno 79,5% i 13,9% primijenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primijenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonaviirom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirom uzetih dva puta na dan, u 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena darunavira/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirom uzetih dvaput na dan, u 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirom uzetih jedanput na dan, u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, pokazala je da darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom u odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti u adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavirom uzetih jedanput na dan, u 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i težine najmanje 14 kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za darunavir/ritonavir temeljen na težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

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

Starije osobe

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka u HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob ≥ 65) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike u dobi iznad 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Spol

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) u HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s ^{14}C -darunavirom s ritonavirom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da u bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza darunavira primijenjenog istodobno s ritonavirom (600/100 mg) dvaput na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem funkcije jetre usporediva s onom u zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij

A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se darunavir mora primijenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dvaput na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput na dan kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri nevezanog darunavira (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dvaput na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)^a	Treće tromjesečje trudnoće (n=12)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 za AUC_{12h}

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i postpartalnog razdoblja			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće (n=17)	Treće tromjesečje trudnoće (n=15)	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 33%, 31% odnosno 30% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonaviirom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. U glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav

koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primjećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). U štakora, kombinacija darunavira s ritonavinom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih otočića u pankreasu (samo u mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. U pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih (AUC - 0,5 puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom u štakora i kunića, a niti u miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavinom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja telesne težine u mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavinom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavinom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. U mladim štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego u odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek u mladim životinjama. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivi s onim opaženim u odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, darunavir s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira u miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo u mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je u muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme u miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače u glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je u štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i u ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta (u miševa) te 0,7 i 1 puta (u štakora), u odnosu na opaženu izloženost u ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti u ljudi, primijećene su promjene na bubrezima u miševa (nefroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
silicificirana mikrokristalična celuloza (celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol)
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Držati bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (HDPE), PP zatvarač s evidencijom otvaranja siguran za djecu sa sredstvom za sušenje:

- 30 tableta: 1 bočica s 30 filmom obloženih tableta,
- 60 tableta: 2 bočice s 30 filmom obloženih tableta,
- 90 tableta: 3 bočice s 30 filmom obloženih tableta,
- 180 tableta: 6 bočica s 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

30 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/005
60 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/006
90 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/007
180 filmom obloženih tableta: EU/1/17/1248/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/002 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/003 90 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/004 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA za bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/002 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/003 90 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/004 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/005 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/006 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/007 90 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/008 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA za bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/005 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/006 60 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/007 90 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/008 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM A

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/009 30 filmom obloženih tableta
EU/1/17/1248/010 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA za bočicu

1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete

darunavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1248/009 30 filmom obloženih tableta

EU/1/17/1248/010 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete
Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete
darunavir

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Darunavir Krka d.d. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Darunavir Krka d.d.
3. Kako uzimati Darunavir Krka d.d.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Darunavir Krka d.d.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Darunavir Krka d.d. i za što se koristi

Što je Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sadrži djelatnu tvar darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. Darunavir Krka d.d. djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

Tablete lijeka Darunavir Krka d.d. od 400 miligrama i 800 miligrama koriste se za liječenje odraslih i djece (u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 40 kilograma) koji su zaraženi HIV-om i

- prethodno nisu uzimali antiretrovirusne lijekove.
- u pojedinih bolesnika koji su već prije koristili antiretrovirusne lijekove (to će ustanoviti Vaš liječnik).

Darunavir Krka d.d. se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom kobicistata ili ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Darunavir Krka d.d.

Nemojte uzimati Darunavir Krka d.d.

- ako ste **alergični** na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije

<i>triazolam i oralni (uzima se kroz usta)</i> <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon, pimoqid, kvetiapin ili sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin i metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin i ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin, simvastatin i lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i Darunavir Krka d.d.
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>dabigatran, tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksegol</i>	liječenje zatvora uzrokovanih opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. neće izliječiti infekciju HIV-om. HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Osobe koje uzimaju Darunavir Krka d.d. i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju Darunavir Krka d.d. mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju Darunavir Krka d.d. i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek Darunavir Krka d.d.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. Darunavir Krka d.d. može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a

moгу se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunostni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. Darunavir Krka d.d. može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe košću krvlju). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

Darunavir Krka d.d. je primjenjivan samo u ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek Darunavir Krka d.d.

Djeca i adolescenti

Tableta lijeka Darunavir Krka d.d. od 400 miligrama ili 800 miligrama nije namijenjena za primjenu u djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 40 kilograma.

Drugi lijekovi i Darunavir Krka d.d.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom Darunavir Krka d.d. Navedeni su gore pod naslovom „Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. ni s jednim od sljedećih lijekova“.

U većini se slučajeva Darunavir Krka d.d. može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. Darunavir Krka d.d. s kobicistatom ili ritonavirovom nije bio ispitan sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka Darunavir Krka d.d. mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova.

Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprječavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate Darunavir Krka d.d. to može utjecati na učinke drugih lijekova. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati
- *apiksaban, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmijenjene; liječnik će Vam možda htjeti provjeriti krvnu sliku
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im Darunavir Krka d.d. može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeća, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka d.d. može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova. Liječnik će možda htjeti učiniti neke dodatne pretrage.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka Darunavir Krka d.d. kada se primjenjuju u kombinaciji.

Upozorite liječnika ako uzimate:

- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itraconazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). Vorikonazol se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprječavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)

- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam kada se koristi putem injekcije, zolpidem (sedativi)*
- *perfenazin, risperidon, tioridazin (za liječenje psihijatrijskih stanja)*
- *metformin (za liječenje šećerne bolesti tipa 2).*

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

Darunavir Krka d.d. s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati Darunavir Krka d.d.“

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni, planirate trudnoću ili ako dojite. Trudnice ili dojilje ne smiju uzimati Darunavir Krka d.d. s ritonavinom osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ili dojilje ne smiju uzimati darunavir s kobicistatom.

Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ne smiju dojit djecu zbog mogućnosti prijenosa HIV-a na dijete putem majčina mlijeka te zbog nepoznatih učinaka koje lijek može imati na Vase dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka Darunavir Krka d.d., nemojte upravljati strojevima i nemojte voziti.

3. Kako uzimati Darunavir Krka d.d.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prekidati uzimanje lijeka Darunavir Krka d.d. i kobicistata ili ritonavira bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Tablete Darunavir Krka d.d. od 400 miligrama i 800 miligrama primjenjuju se samo za dostizanje režima doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Ovaj lijek je dostupan samo u obliku filmom obloženih tableta i nije prikladan za bolesnike koji ne mogu gutati cijele tablete, na primjer za malu djecu. Za primjenu u tih bolesnika morate provjeriti dostupnost prikladnijih oblika koji sadrže darunavir.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Uobičajena doza lijeka Darunavir Krka d.d. je 800 miligrama (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) jedanput na dan.

Lijek Darunavir Krka d.d. morate uzimati svaki dan i uvijek u kombinaciji sa 150 mg kobicistata ili 100 miligrama ritonavira i s hranom. Darunavir Krka d.d. ne može pravilno djelovati bez kobicistata ili ritonavira i hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka Darunavir Krka d.d. i kobicistata ili ritonavira morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek Darunavir Krka d.d. i kobicistat ili ritonavir bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Upute za odrasle

- Uzimate dvije tablete od 400 miligrama u isto vrijeme ili jednu tabletu od 800 miligrama, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek Darunavir Krka d.d. uvijek uzimajte zajedno sa 150 mg kobicistata ili 100 miligrama ritonavira.

- Lijek Darunavir Krka d.d. uzimajte s hranom.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom Darunavir Krka d.d. i kobicistatom ili ritonavinom uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Možda ćete trebati drugačiju dozu lijeka Darunavir Krka d.d. koja se ne može primijeniti s ovim tabletama od 400 miligrama ili 800 miligrama. Dostupne su druge jačine lijeka Darunavir Krka d.d.

Doza može biti:

- 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 150 mg kobicistata ili 100 miligrama ritonavira jedanput na dan.

ILI

- 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (1 tableta koja sadrži 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira dvaput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavinom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma koja nisu prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

- Uobičajena doza lijeka Darunavir Krka d.d. je 800 miligrama (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 mg kobicistata jedanput na dan.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavinom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Doza može biti:

- 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 mg kobicistata jedanput na dan.

ILI

- 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (1 tableta koja sadrži 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira dva puta na dan.

Molimo razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja je prava doza za Vas.

Upute za djecu u dobi od 3 godine i više (u kombinaciji s ritonavinom) te 12 godina i više (u kombinaciji s kobicistatom) koja teže najmanje 40 kilograma

- Uzmite 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) u isto vrijeme, jedanput na dan, svaki dan.
- Lijek Darunavir Krka d.d. uvijek uzimajte zajedno sa 100 miligrama ritonavira ili 150 mg kobicistata.

Lijek Darunavir Krka d.d. uzimajte s hranom.

- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete istodobno s lijekom Darunavir Krka d.d. i ritonavinom ili kobicistatom, uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Ako uzmete više lijeka Darunavir Krka d.d. nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Darunavir Krka d.d.

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s kobicistatom ili ritonavinom i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Darunavir Krka d.d. i kobicistata ili ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka Darunavir Krka d.d. i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka Darunavir Krka d.d. i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Nemojte prestati uzimati lijek Darunavir Krka d.d. bez prethodnog razgovora s liječnikom

Uz lijekove HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek Darunavir Krka d.d. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka Darunavir Krka d.d. liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Važno je da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka Darunavir Krka d.d.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnoj koži, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom

- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženosć grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili oči), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, naleti vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubreg ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i Darunavir Krka d.d. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Darunavir Krka d.d.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Darunavir Krka d.d. sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ili 800 mg darunavira.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon, hidroksipropilceluloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, silicificirana mikrokristalična celuloza (mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid) i magnezijev stearat (E470b) u jezgri tablete te poli(vinilni alkohol), makrogol, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) – samo za 400 mg filmom obložene tablete i crveni željezov oksid (E172) u film ovojnici tablete.

Kako Darunavir Krka d.d. izgleda i sadržaj pakiranja

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete (tablete):

Žućkastosmeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete (tablete), s utisnutom oznakom S1 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete (tablete):

Smećkastocrvene, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete (tablete), s utisnutom oznakom S3 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama koje sadrže 30 filmom obloženih tableta (1 bočica s 30 filmom obloženih tableta), 60 filmom obloženih tableta (2 bočice s 30 filmom obloženih tableta), 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s 30 filmom obloženih tableta) i 180 filmom obloženih tableta (6 bočica s 30 filmom obloženih tableta) u kutiji.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama koje sadrže 30 filmom obloženih tableta (1 bočica s 30 filmom obloženih tableta) i 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s 30 filmom obloženih tableta) u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 735 86 10

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete darunavir

Pazljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Darunavir Krka d.d. i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Darunavir Krka d.d.
3. Kako uzimati Darunavir Krka d.d.
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Darunavir Krka d.d.
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Darunavir Krka d.d. i za što se koristi

Što je Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sadrži djelatnu tvar darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova nazvanih inhibitori proteaze. Darunavir Krka d.d. djeluje tako da smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane za HIV infekciju.

Za što se koristi?

Darunavir Krka d.d. se koristi za liječenje odraslih i djece u dobi od 3 godine i starije, tjelesne težine najmanje 15 kilograma, koji su zaraženi HIV-om te su prethodno koristili druge antiretrovirusne lijekove.

Darunavir Krka d.d. se mora uzimati u kombinaciji s niskom dozom ritonavira i drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Darunavir Krka d.d.

Nemojte uzimati Darunavir Krka d.d.

- ako ste **alergični** na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
 - ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre.
- Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>astemizol</i> ili <i>terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>triazolam</i> i <i>oralni</i> (uzima se kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam spavati i/ili ublažava tjeskobu
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih stanja želuca

<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubregom i/ili jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> ili <i>sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> kao što su <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin</i> i <i>metilergonovin</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin</i> i <i>ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. abnormalni otkucaji srca
<i>lovastatin, simvastatin</i> i <i>lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
kombinirani lijek <i>lopinavir/ritonavir</i>	ovaj lijek protiv HIV-a pripada istoj skupini kao i Darunavir Krka d.d.
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećanja prostate
<i>sildenafil</i>	liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku
<i>dabigatran, tikagrelor</i>	pomaže sprječavanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksefol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i poraćanja

Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. s pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. neće izliječiti infekciju HIV-om. HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

Osobe koje uzimaju Darunavir Krka d.d. dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

Osobe koje uzimaju Darunavir Krka d.d. mogu razviti kožni osip. Rijetko, ovaj osip može postati težak ili potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku kad god dobijete osip.

U bolesnika koji uzimaju Darunavir Krka d.d. i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) mogu se javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Objasnite liječniku svoje stanje PRIJE i TIJEKOM liječenja

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek Darunavir Krka d.d.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. Darunavir Krka d.d. može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koje omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.

- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. Darunavir Krka d.d. može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Dugina kombinirane antiretrovirusne terapije, korištenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Stariji

Darunavir Krka d.d. je primjenjivan samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek Darunavir Krka d.d.

Djeca i adolescenti

Darunavir Krka d.d. nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 3 godine ili tjelesne težine manje od 15 kilograma.

Drugi lijekovi i Darunavir Krka d.d.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom Darunavir Krka d.d. Navedeni su gore pod naslovom „Nemojte kombinirati Darunavir Krka d.d. ni s jednim od sljedećih lijekova“.

U većini se slučajeva Darunavir Krka d.d. može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini [npr. NRTI (nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), NNRTI (ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze), antagonisti receptora CCR5 i IF (inhibitori fuzije)]. Darunavir Krka d.d. s ritonavinom nije bio ispitan sa svim IP (inhibitori proteaze) i ne smije se uzimati s drugim IP HIV-a. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka Darunavir Krka d.d. mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova.

Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *fenobarbital, fenitoin* (sprječavaju epileptičke napadaje)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (HIV infekcija)
- *rifapentin, rifabutin* (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- *sakvinavir* (HIV infekcija).

Ako uzimate Darunavir Krka d.d. to može utjecati na učinke drugih lijekova. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca), jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati

- *apiksaban, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogetrel* (smanjuje zgrušavanje krvi), jer terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmijenjene; liječnik će Vam možda htjeti provjeriti krvnu sliku
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija, jer im Darunavir Krka d.d. može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeća, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenolone*. Darunavir Krka d.d. može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Može biti povećan rizik oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava), s obzirom na mogućnost pojačanog terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova. Liječnik će možda htjeti učiniti neke dodatne pretrage.
- *kortikosteroidi uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ovi lijekovi se koriste za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića i drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primijeniti alternativni lijekovi, ovi lijekovi se smiju primjenjivati samo nakon medicinske procjene te uz pomni liječnički nadzor zbog nuspojava kortikosteroida.
- *buprenorfin/nalokson* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za liječenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za liječenje erektilne disfunkcije ili srčanog i plućnog poremećaja koji se naziva plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka Darunavir Krka d.d. kada se primjenjuju u kombinaciji.

Upozorite liječnika ako uzimate:

- *alfentanil* (snažan lijek protiv bolova kratkotrajnog djelovanja, koji se primjenjuje u obliku injekcije kod operacija)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itraconazol, izavikonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za liječenje gljivičnih infekcija). *Vorikonazol* se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *metadon* (za liječenje ovisnosti o opijatima)
- *karbamazepin, klonazepam* (za sprječavanje epileptičkih napadaja ili za liječenje određenih vrsta neurološke boli)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice)
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam kada se koristi u obliku injekcije, zolpidem* (sedativi)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za liječenje psihijatrijskih stanja).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

Darunavir Krka d.d. s hranom i pićem

Vidjeti dio 3 „Kako uzimati Darunavir Krka d.d.“

Trudnoća i dojenje

Odmah upozorite liječnika ako ste trudni, planirate trudnoću ili ako dojite. Trudnice ili dojilje ne smiju uzimati Darunavir Krka d.d. osim ako to liječnik posebno ne odredi. Trudnice ili dojilje ne smiju uzimati darunavir s kobicistatom.

Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ne smiju dojiti djecu zbog mogućnosti prijenosa HIV-a na dijete putem majčina mlijeka te zbog nepoznatih učinaka koje lijek može imati na Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka Darunavir Krka d.d., nemojte upravljati strojevima i nemojte voziti.

3. Kako uzimati Darunavir Krka d.d.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prekidati uzimanje lijeka Darunavir Krka d.d. ili ritonavira bez da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Nakon što je terapija započela, dozu ili oblik doziranja lijeka ne smijete mijenjati a terapija se ne smije prekinuti bez da Vam je to savjetovao liječnik.

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obložene tablete ne smiju se žvakati ili lomiti. Ova jačina nije prikladna za doziranje ispod 600 mg. Nije moguće primijeniti sva pedijatrijska doziranja ovim lijekom. Dostupne su druge jačine tableta i oblici darunavira.

Doza za odrasle koji prije nisu uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Trebat ćete drugačiju dozu lijeka Darunavir Krka d.d. koja se ne može primijeniti ovim tabletama od 600 miligrama. Darunavir Krka d.d. je dostupan i u drugim jačinama.

Doza za odrasle koji su već prije uzimali antiretrovirusne lijekove (to će odrediti Vaš liječnik)

Doza može biti:

- 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (1 tableta koja sadrži 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira dvaput na dan.

ILI

- 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. (2 tablete koje sadrže 400 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. ili 1 tableta koja sadrži 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d.) zajedno sa 100 miligrama ritonavira jedanput na dan. Tablete lijeka Darunavir Krka d.d. od 400 miligrama i 800 miligrama treba primjenjivati samo da se dosegne režim doziranja od 800 miligrama jedanput na dan.

Molimo da se posavjetujete sa svojim liječnikom koja je doza za Vas odgovarajuća.

Upute za odrasle

- Lijek Darunavir Krka d.d. uvijek uzimajte zajedno s ritonavikom. Darunavir Krka d.d. ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Ujutro uzmite jednu tabletu lijeka Darunavir Krka d.d. od 600 miligrama zajedno sa 100 miligrama ritonavira.
- Navečer uzmite jednu tabletu lijeka Darunavir Krka d.d. od 600 miligrama zajedno sa 100 miligrama ritonavira.

- Lijek Darunavir Krka d.d. uzimajte s hranom. Darunavir Krka d.d. ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Progutajte tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

Doza za djecu u dobi od 3 godine i više, težine najmanje 15 kilograma koja prethodno nisu uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu koja se uzima jedanput na dan na temelju težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Ova doza ne smije prekoračiti preporučenu dozu za odrasle, što je 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. zajedno sa 100 miligramima ritonavira jedanput na dan. Liječnik će Vas informirati koliko Darunavir Krka d.d. tableta djetete mora uzeti.

Težina	Jedna doza darunavira je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
Više od 40 kilograma	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Doza za djecu u dobi od 3 godine starosti i više, težine najmanje 15 kilograma koja su prethodno uzimala antiretrovirusne lijekove (to će odrediti liječnik Vašeg djeteta)

Liječnik će odrediti pravu dozu na osnovi tjelesne težine djeteta (vidjeti tablicu ispod). Liječnik će odrediti je li za djetete prikladno doziranje od jedanput na dan ili dvaput na dan. Ova doza ne smije prijeći preporučenu dozu za odrasle, koja je 600 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. zajedno sa 100 miligramima ritonavira dvaput na dan ili 800 miligrama lijeka Darunavir Krka d.d. zajedno sa 100 miligramima ritonavira jedanput na dan. Liječnik će odrediti koliko tableta lijeka Darunavir Krka d.d. i koliko ritonavira (kapsula, tableta ili otopine) djetete mora uzimati. Dostupne su i tablete manjih jačina kojima se može dosegnuti odgovarajući režim doziranja lijeka. Liječnik će odrediti jesu li za Vaše djetete prikladne tablete lijeka Darunavir Krka d.d.

Doziranje dvaput na dan

Težina	Jedna doza je
između 15 i 30 kilograma	375 miligrama darunavira + 50 miligrama ritonavira dvaput na dan
između 30 i 40 kilograma	450 miligrama darunavira + 60 miligrama ritonavira dvaput na dan
više od 40 kilograma*	600 miligrama darunavira + 100 miligrama ritonavira dvaput na dan

* Za djecu od 12 ili više godina težine najmanje 40 kilograma, liječnik Vašeg djeteta će odrediti može li se uzimati doziranje lijeka Darunavir Krka d.d. od 800 miligrama jedanput na dan. To se ne može primijeniti s ovim tabletama od 600 miligrama. Dostupne su druge jačine lijeka Darunavir Krka d.d.

Doziranje jedanput na dan

Težina	Jedna doza darunavira je	Jedna doza ritonavira ^a je
između 15 i 30 kilograma	600 miligrama	100 miligrama
između 30 i 40 kilograma	675 miligrama	100 miligrama
više od 40 kilograma	800 miligrama	100 miligrama

^a oralna otopina ritonavira: 80 miligrama po mililitru

Upute za djecu

- Dijete uvijek mora uzimati lijek Darunavir Krka d.d. zajedno s ritonavirom. Darunavir Krka d.d. ne može pravilno djelovati bez ritonavira.
- Dijete mora uzimati odgovarajuće doze lijeka Darunavir Krka d.d. i ritonavira dvaput na dan ili jedanput na dan. Ako je Darunavir Krka d.d. propisan dvaput na dan djetete mora uzeti jednu dozu ujutro, a jednu dozu navečer. Liječnik Vašeg djeteta će odrediti prikladan režim doziranja za Vaše djetete.
- Dijete mora uzimati lijek Darunavir Krka d.d. s hranom. Darunavir Krka d.d. ne može pravilno djelovati bez hrane. Vrsta hrane nije važna.
- Dijete mora progutati tablete s pićem poput vode ili mlijeka.

Ako uzmete više lijeka Darunavir Krka d.d. nego što ste trebali
Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Darunavir Krka d.d. i ritonavira

Ako povratite **unutar 4 sata** nakon uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka Darunavir Krka d.d. i ritonavira s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti drugu dozu lijeka Darunavir Krka d.d. i ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da propustite dozu ili povratite, obratite se liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Darunavir Krka d.d.

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati**, tablete morate uzeti odmah, uvijek s ritonavir i hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati lijek Darunavir Krka d.d. bez prethodnog razgovora s liječnikom

Uz lijekove protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek Darunavir Krka d.d. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Bile su prijavljene tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka Darunavir Krka d.d. liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice (pokreti crijeva), mučninu, povraćanje, gubitak apetita ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebara.

Kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravirom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno da razgovarate s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka Darunavir Krka d.d.

Ostale teške nuspojave bile su šećerna bolest (često) i upala gušterače (manje često).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ili nadutost trbuha, probavne tegobe, vjetрови
- glavobolja, umor, omaglica, omamljenost, utrnulost, trnci ili bolovi u rukama ili stopalima, gubitak snage, poteškoće s usnivanjem.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bol u prsnom košu, promjene u elektrokardiogramu, brzi otkucaji srca
- smanjena ili nenormalna osjetljivost kože, mravci i trnci, poremećaj pažnje, gubitak pamćenja, problemi s ravnotežom
- otežano disanje, kašalj, krvarenje iz nosa, nadraženosť grla
- upala želuca ili ustiju, žgaravica, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u trbuhu, zatvor, podrigivanje
- zatajenje bubrega, bubrežni kamenci, otežano mokrenje, često ili prekomjerno mokrenje, katkad i noću
- koprivnjača, teško oticanje kože i drugih tkiva (najčešće usnica ili očiju), ekcem, prekomjerno znojenje, noćno znojenje, gubitak kose, akne, ljuskasta koža, obojenje noktiju
- bolovi u mišićima, grčevi u mišićima ili slabost, bolovi u udovima, osteoporoza
- usporavanje funkcije štitnjače, može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga
- povišeni krvni tlak, naleti vrućine
- crvene ili suhe oči
- vrućica, oticanje nogu zbog nakupljanja tekućine, opća slabost, razdražljivost, bol
- simptomi infekcije, herpes simpleks
- erektilna disfunkcija, povećanje dojki
- teškoće sa spavanjem, pospanost, depresija, tjeskoba, abnormalni snovi, smanjeni spolni nagon.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubreg ili pluća]
- srčani udar, spori otkucaji srca, osjećaj lupanja srca
- poremećaj vida
- zimica, nenormalno osjećanje
- osjećaj smetenosti ili dezorijentacije, promijenjeno raspoloženje, nemir
- nesvjestica, epileptički napadaji, promjene ili gubitak okusa
- ranice u ustima, povraćanje krvi, upala usnica, suhe usnice, obložen jezik
- curenje nosa
- oštećenja kože, suha koža
- ukočenost mišića ili zglobova, bolovi u zglobovima s ili bez upale
- promjene nekih vrijednosti stanica ili kemijskih nalaza u Vašoj krvi. To se može vidjeti iz rezultata krvnih pretraga ili pretraga mokraće. Vaš će Vam liječnik to pojasniti. Primjer je porast broja nekih bijelih krvnih stanica.

Neke su nuspojave tipične za lijekove protiv HIV-a koji spadaju u istu skupinu kao i Darunavir Krka d.d. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost na dodir ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Darunavir Krka d.d.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Držite bočicu čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Darunavir Krka d.d. sadrži

- Djelatna tvar je darunavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg darunavira.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krosipovidon, hidroksipropilceluloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, silicificirana mikrokristalična celuloza (mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid) i magnezijev stearat (E470b) u jezgri tablete te polivinilni alkohol, makrogol, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) u film ovojnici tablete.

Kako Darunavir Krka d.d. izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete (tablete) su narančastosmeđe, ovalne, bikonveksne, s utišnutom oznakom S2 na jednoj strani. Dimenzija tablete: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. dostupne su u bočicama koje sadrže 30 filmom obloženih tableta (1 bočica s 30 filmom obloženih tableta), 60 filmom obloženih tableta (2 bočice s 30 filmom obloženih tableta), 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s 30 filmom obloženih tableta) i 180 filmom obloženih tableta (6 bočica s 30 filmom obloženih tableta) u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: +370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.