

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta
Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta:

400 mg darunavir filmtablettánként.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta:

800 mg darunavir filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta:

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

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta:

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott Darunavir Krka d.d. más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban a humán immundeficiencia vírus (HIV-1) -fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél és (12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű) serdülőknél (lásd 4.2 pont).

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

Adagolás

A darunavirt mindig orálisan, kobicisztáttal vagy alacsony dózisú ritonavirral, mint farmakokinetikai hatásfokozóval és más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni, ezért az alkalmazott kobicisztát vagy ritonavir alkalmazási előírását is gondosan át kell tanulmányozni a darunavir-kezelés megkezdése előtt. A kobicisztát alkalmazása nem javasolt napi kétszeri adagolási rendben történő alkalmazásra vagy 12 évesnél fiatalabb, és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

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

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy naponta egyszer 100 mg ritonavirral szedve és táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka d.d. 400 mg és 800 mg tablettá napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható.

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Antiretrovirális kezelésben már részesült darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ök*) nélküli alacsonyabb mint 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékű, valamint legalább 100×10^6 sejt/l CD4+ sejtszámú (lásd 4.1 pont) felnőtt betegek kezelésére alkalmazható napi egyszer 800 mg naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal vagy napi egyszer 100 mg ritonavirral táplálékkal együtt bevéve. A Darunavir Krka d.d. 400 mg és 800 mg tablettá napi egyszeri 800 mg-os adagolási rend esetén is alkalmazható.
- Antiretrovirális kezelésben már részesült minden más beteg esetén, illetve ha a HIV-1 genotípus vizsgálat nem végezhető el, a javasolt adagolás napi kétszeri 600 mg, napi kétszeri 100 mg ritonavirral táplálékkal együtt bevéve. Lásd a Darunavir Krka d.d. 600 mg tablettá alkalmazási előírásában.

* DRV-RAM-ök: V41L, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V és L89V

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek és serdülők (3 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kilogrammos)

Az ajánlott adagolási séma naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirral együtt, táplálékkal bevéve, vagy naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal, étellel együtt bevéve (12 éves vagy idősebb, serdülő betegeknél). A Darunavir Krka d.d. 400 mg és 800 mg tablettá alkalmazható a napi egyszeri 800 mg-os terápiás rend felépítésére. A darunavir mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem állapították meg.

Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek és serdülők (3 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kilogrammos)

A darunavir mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

Az ajánlott adagolások az alábbiak:

- Az antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciához kapcsolódó mutációk (DRV-RAM-ók*) nélküli betegek kezelésére a naponta egyszer 800 mg, naponta egyszer 100 mg ritonavirrel együtt, táplálékkal bevéve alkalmazható, amennyiben a HIV-1 RNS értékük $< 100\,000$ kópia/ml és CD4+ sejt számuk $\geq 100 \times 10^6$ sejt/l (lásd 4.1 pont), vagy naponta egyszer 800 mg alkalmazható, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal, étellel együtt bevéve (12 éves vagy idősebb serdülő betegeknek). A Darunavir Krka d.d. 400 mg-os és 800 mg-os tabletta alkalmazható a naponta egyszeri 800 mg-os adagolási rend kialakításakor. A darunavir mellett alkalmazott kobicisztát dózisát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem állapították meg.
- Minden további, antiretrovirális kezelésben már részesült betegnek vagy amennyiben a HIV-1 genotípus teszt eredménye nem elérhető, az ajánlott adagolási rendet a Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletta alkalmazási előírása ismerteti.

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

Kihagyott adagra vonatkozó ajánlások

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

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

Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követő 4 órán belül hányta, akkor amilyen hamar csak lehet, étel fogyasztása mellett egy másik adag darunavirt kell bevennie kobicisztáttal vagy ritonavirral együtt. Ha a beteg a gyógyszer bevitelét követően több mint 4 órával hányta, akkor a betegnek a következő, szokásos tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag darunavirt kobicisztáttal vagy ritonavirral.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

Nincs szükség a darunavir/ritonavir adagjának módosítására károsodott veseműködésű betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont). A kobicisztátot dialízisben részesülő betegeknek nem vizsgálták, és ezért ezeknél a betegeknek nincs a darunavir/kobicisztát alkalmazására vonatkozó javaslat.

A kobicisztát gátolja a kreatinin tubuláris szekrécióját, és a szérum kreatininszint mérsékelt emelkedését és a kreatinin-clearance mérsékelt csökkenését okozhatja. Ennélfogva a kreatinin-clearance renális eliminációs kapacitás becslésére történő alkalmazása félrevezető lehet. Ezért a kobicisztátot, mint a darunavir farmakokinetikai hatásfokozóját nem szabad elkezdni az olyan betegeknek, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 70 ml/perc, ha bármelyik egyidejűleg alkalmazott szer a kreatinin-clearance alapján a dózis módosítását igényli: például az emtricitabin, lamivudin, tenofovir-dizoproxil (mint fumarát, foszfát vagy szukcinát) vagy adefovir dipovoxil. A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők

A Darunavir Krka d.d.-t nem szabad gyermekeknél alkalmazni.

- 3 éves kor alatt, biztonságossági aggályok miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont), vagy
- kevesebb mint 15 kg testtömeg esetén, mivel az adag ennél a populációnál elegendő számú betegnél nem került megállapításra (lásd 5.1 pont).

A kobicisztáttal együtt szedett Darunavir Krka d.d.-t nem szabad olyan, 3 év és betöltött 12 életév közötti gyermekeknél alkalmazni, akiknek a testtömege <40 kg, mert az ezeknél a gyermekeknél alkalmazandó kobicisztát dózisát nem állapították meg (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Gyermekek részére szolgáló adagolási ajánlásokat lásd a Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletta alkalmazási előírásában.

Terhesség és a szülést követő időszak

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

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra érvényes:

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

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

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

Az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir gátolja azoknak a hatóanyagoknak az eliminációját, melyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, ami az

egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek emelkedett expozícióját eredményezi. Ezért az olyan gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés, amelyeknél az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, ellenjavallt (az akár ritonavirral, akár kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra érvényes). Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik például:

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

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

A darunavir elsősorban α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telítettségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az α_1 -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

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

Gyermekek és serdülők

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

Terhesség

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

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

Idősek

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

Súlyos bőrreakciók

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

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

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

Hepatotoxicitás

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

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

hónapjában.

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

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

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

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

Hemofiliás betegek

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

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

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

Osteonecrosis

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

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

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

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

Gyógyszerkölsönhatások

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

Farmakokinetikai hatásfokozó és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

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

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

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

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja, és a CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás ezért a darunavir szubterápiás plazma-expozícióját eredményezheti. A kobicisztát hatásfokozóval kiegészített darunavir érzékenyebb a CYP3A-indukcióra, mint a ritonavir hatásfokozóval kiegészített darunavir: a darunavir/kobicisztát egyidejű alkalmazása erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel (pl. közönséges orbáncfű, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin) ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A darunavir/kobicisztát gyenge - közepesen erős CYP3A-induktorokkal (pl. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon és boszentán) történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd az alábbi interakciós táblázatot).

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

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

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

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

A hatásfokozóval kiegészített darunavir és olyan hatóanyagok együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkezik, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölcsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

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

A CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 citokróm izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek keverékével végzett klinikai vizsgálat a darunavir/ritonavir kombináció jelenlétében a CYP2C9 és CYP2C19 aktivitásának fokozódását és a CYP2D6 aktivitásának gátlását mutatta, mely az alacsony dózisu ritonavir jelenlétének tulajdonítható. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2D6 izoenzim révén metabolizálódó gyógyszerek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol) együttadása ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, mely fokozhatja vagy

elnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Darunavir, ritonavir és az elsődlegesen a CYP2C9 (pl. warfarin) és a CYP2C19 (pl. metadon) izoenzimek révén metabolizálódó gyógyszerek együttadása ezen gyógyszerek szisztémás expozíciójának csökkenését eredményezheti, mely csökkentheti vagy rövidítheti a terápiás hatásukat.

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

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

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

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

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

Interakció táblázat

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

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

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

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

Az alábbi, gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a Darunavir Krka d.d.-vel együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós

útvonalakkal, potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

INTERACIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerek terápiás csoport szerint	Interakció Geometriai átlagarány (%)	Ajánlások az együttadásra vonatkozóan
HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
Integráz lánctranszfer gátlók		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravinnak a darunavir plazmakoncentrációra gyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A hatásfokozóval kiegészített darunavir raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Didanozin naponta 1 × 400 mg	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorra kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett hatásfokozóval kiegészített darunavir adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir-dizoproxil naponta 1 × 245 mg	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a tenofovir-dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha a tenofovir-dizoproxil dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	A javasolt emtricitabin/tenofovir-alafenamid dózis 200/10 mg naponta egyszer, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirral alkalmazzák.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Sztavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített darunavirral.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir csökkenti a kreatinin-clearance-et. Olvassa el a 4.4 pontot, ha az emtricitabin vagy a lamivudin dózismódosításához a kreatinin-clearance-et alkalmazzák.
Nem nukleo(z)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13%	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt darunavir/ alacsony

	#darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A-gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A-indukcióból származóan)	dózisú ritonavir kombináció és efavirenz együttladásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel szuboptimális darunavir C_{min}-t eredményezhet. Ha az efavirenzet darunavir/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600 mg/100 mg a darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Az alacsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavir adagmódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C_{min} ↑ 47% nevirapin C_{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a hatásfokozóval kiegészített darunavirral.
HIV proteáz-inhibitorok PI-k) (további alacsony dózisú ritonavir együttládása nélkül) †		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: naponta 1 × 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációjával. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 × 300 mg atazanavir kombinációjával.	Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisú ritonavir-kezeléssel. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
Indinavir naponta 2 × 800 mg	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: naponta 2 × 800 mg/100 mg	Indinavir és darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttladásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisának napi 2 × 800 mg-ról napi 2 × 600 mg-ra való csökkentése. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén

	indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 800 mg/400 mg/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 800 mg indinavir kombinációjával.	farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
Szakinavir naponta 2 × 1000 mg	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% szakinavir AUC ↓ 6% szakinavir C _{min} ↓ 18% szakinavir C _{max} ↓ 6% Szakinavir: naponta 2 × 1000 mg/100 mg szakinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 × 1000 mg/400 mg/100 mg szakinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 × 1000 mg szakinavir kombinációjával.	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakinavirral együtt alkalmazni. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt nem szabad más, egy CYP3A4-inhibitorral történő együttes adása révén farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni (lásd 4.5 pont).
HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alacsony dózisú ritonavirrel együtt)		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 400 mg/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő adagjait még nem állapították meg. Ezért a hatásfokozóval kiegészített darunavir és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533 mg/133,3 mg	lopinavir AUC ↑ 3% lopinavir C _{min} ↑ 11% lopinavir C _{max} ↓ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% (nem dózishoz igazított értékek alapján)	
CCR5 ANTAGONISTA		
Maravirok naponta 2 × 150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} NA maravirok C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok adagja legyen naponta 2 × 150 mg, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirral alkalmazzák egyidejűleg.
α₁-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a darunavir várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja a hatásfokozóval kiegészített darunavir.	A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Dizopiramid	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval	Elővigyázatosság indokolt, és ha

Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon	kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiaszereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiaszereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg.
Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		A hatásfokozóval kiegészített darunavir és amiodaron, bepiridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásából származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített darunavir terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb adaggal kezdeni. A digoxin dózist óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.
ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor darunavir/ritonavirrel kombinálták (↑ klaritromicin a CYP3A-gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített darunavirrel kombinálják. A beszűkült veseműködésű betegeknél a klaritromicin esetén el kell olvasni az alkalmazási előírásban a javasolt adagolást.
ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták a hatásfokozóval kiegészített darunavirnek ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját, ami fokozott vérzési kockázatot eredményezhet. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek az antikoagulánsoknak az alkalmazása nem javasolt.
Dabigatrán Ticagrelor	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő együttes alkalmazás a dabigatrán vagy a ticagrelor expozíciójának jelentős növekedéséhez vezethet.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir dabigatránnal vagy ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogrélt	Nem vizsgálták. A klopidogrélt együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral várhatóan csökkenti a klopidogrélt aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogrélt thromocyta-aggregáció-gátló aktivitását.	A klopidogrélt együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral nem javasolt. Más, olyan thromocyta-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy – indukció.
Warfarin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval	A nemzetközi normalizált hányados (INR)

	kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációit.	monitorozása szükséges, ha a warfarint hatásfokozóval kiegészített darunavirral kombinálják.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel. Ezeknek a gyógyszereknek darunavir/kobicisztáttal való alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	A darunavir/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha darunavir/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges a betegeknél figyelni kell a karbamazepinnél összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és az adagját a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin adagjának 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a darunavir/ritonavir kombináció mellett. A karbamazepin és a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klonazepám	Nem vizsgálták. Hatásfokozóval kiegészített darunavir és klonazepám együttadása növelheti a klonazepám koncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a hatásfokozóval kiegészített darunavirt klonazepámmal alkalmazzák együtt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Paroxetin naponta egyszer 20 mg	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C _{min} ↓ 37% paroxetin C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Ha antidepresszánsokat hatásfokozóval kiegészített darunavirral adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisának az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózisztitrálása. Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil adagjait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített darunavir-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.
Szertralin naponta egyszer 50 mg	szertralin AUC ↓ 49% szertralin C _{min} ↓ 49% szertralin C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔	
Amisriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	A hatásfokozóval kiegészített darunavirnak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
ANTI-DIABETIKUMOK		
Metformin	Nem vizsgálták. Elméleti megfontolások alapján a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir várhatóan növeli a metformin	A beteg gondos monitorozása és a metformin dózisának módosítása javasolt a kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirt szedő betegeknél.

	plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	(nem érvényes a ritonavirral egyidejűleg alkalmazott darunavir esetén)
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon egyúttadása hatásfokozóval kiegészített darunavirral ellenjavallt.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációját. (CYP450 enzimek indukálása) A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavirral történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP450 enzimek gátlása)	A vorikonazol nem adható együtt a hatásfokozóval kiegészített darunavirral, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itraconazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás),	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. Ha egyidejű alkalmazásuk szükséges, az itraconazol napi adagja nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
Klotrimazol	Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációját. darunavir AUC _{24h} -érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)	
KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha hatásfokozóval kiegészített darunavir adása szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknek beszűkült a vese- vagy májműködésük, a hatásfokozóval kiegészített darunavir és kolhicin együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
MALÁRIAELENES SZEREK		
Artemeter/lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 adag: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihidroartemizinin AUC ↓ 18% dihidroartemizinin C _{min} ↔ dihidroartemizinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-	A rifapentin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir kombinációja nem javasolt. A hatásfokozóval kiegészített darunavir

	inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozzák, ami virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott egyéb proteáz-inhibitorok adagjának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin másnaponta 1 × 150 mg	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ NA rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve darunavir/ritonavirrel (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombinációban másnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C_{max} hasonló maradt. A napi egyszeri 150 mg-os referencia adaggal való összehasonlítás adatai hiányosnak. (A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a darunavir/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másnaponta egyszer 150 mg).	A ritonavirral egyidejűleg alkalmazott darunavir kombinációt kapó betegeknél a 300 mg/nap szokásos rifabutin adag 75%-os csökkentése (azaz másnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót. A darunavir/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a darunavir/ritonavir adagjának módosítását. Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir és rifabutin együttes adása nem javasolt.
DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinclozaxtin Vinkrisztin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.
Everolimusz Irinotekán		Az everolimusz vagy irinotekán és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		

Kvetiapin	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapin-összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kórához vezethetnek (lásd 4.3 pont).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurazidon Pimozid Szertindol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazáskor ezen gyógyszerek dózisának a csökkentésére lehet szükség. A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
B-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli ezeknek a β -blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir β -blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A β -blokkolóknak alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a hatásfokozóval kiegészített darunavirral egyidejűleg alkalmazzák.
KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2×100 mg ritonavir kapszula mellett intranasalisán $50 \mu\text{g}$ flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az intrinszc kortizolszintek megközelítőleg 86%-kal (99%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranasalis flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert. Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirral adják együtt, ami csökkent szérumszintet eredményez.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadása olyan kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén), amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak, megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kifejlődésének kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is. CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttadás nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a hatásfokozóval kiegészített

	plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	darunavirrel.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációját. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell. A kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott darunavir és boszentán együttes adása nem javasolt.
HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK		
NS3-4A proteázgátlók		
Elbasvir/grazoprevir	A hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A- és OATP1B-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás).	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a glekaprevir/pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir vagy farmakológiai hatásfokozói plazmakoncentrációját. (CYP450-indukció)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már alkalmaz közönséges orbáncfűvet, annak szedését le kell állítani, és a vírusszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel való együttadáskor. (CYP3A gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C _{min} ↑ ≈ 5,5-10-szeres atorvasztatin C _{max} ↑ ≈ 2-szeres # darunavir/ritonavir atorvasztatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvasztatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvasztatin C _{min} ND ^Ω ^Ω darunavir/kobicisztát 800/150 mg kombinációval	Amennyiben az atorvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os adagjával ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dózisát.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% [¶] pravasztatin C _{min} NA pravasztatin C _{max} ↑ 63% [¶] az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság

		monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% rozuvasztatin C_{max} ↑ 144% publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval rozuvasztatin AUC ↑ 93%[§] rozuvasztatin C_{max} ↑ 277%[§] rozuvasztatin C_{min} ND[§] [§] darunavir/kobicisztát 800/150 mg kombinációval	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A-gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	# darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható H ₂ -receptor antagonistákkal együtt.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor. Az everolimusz és a hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
INHALÁLT BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációját.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpítációt, illetve a sinus tachycardiát.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK/ OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Metadon egyedi adag, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-)-metadon AUC ↓ 16% R(-)-metadon C_{min} ↓ 15% R(-)-metadon C_{max} ↓ 24% Ezzel szemben darunavir/kobicisztát emelheti a metadon plazmakoncentrációit (lásd kobicisztát alkalmazási előírása).	A metadon adagját nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik hatásfokozóval kiegészített darunavirral. Azonban a metadon adag módosítására lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8 mg/2 mg– 16 mg/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C_{min} ↑ 71% norbuprenorfin C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} NA naloxon C_{max} ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin adagjának módosítására valószínűleg nincs szükség, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirral adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir megnövelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha ezeket a fájdalomcsillapítókat hatásfokozóval kiegészített darunavirral alkalmazzák együtt.
ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		

Droszpirenon Etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	droszpirenon AUC ↑ 58% ^ε droszpirenon C _{min} ND ^ε droszpirenon C _{max} ↑ 15% ^ε etinilösztadiol AUC ↓ 30% ^ε etinilösztadiol C _{min} ND ^ε etinilösztadiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε darunavir/kobicisztát kombinációval	A darunavir és egy droszperidon-tartalmú készítmény együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt a hyperkalaemia lehetősége miatt. Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és hatásfokozóval kiegészített darunavir együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% ^β etinilösztadiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilösztadiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β darunavir/ritonavir kombinációval	
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és naloxegol együttadása ellenjavallt.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Erectilis dysfunctio kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban [#] hasonló szisztémás sildenafilfil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg szildenafilfil önmagában, vagy ha egyszeri 25 mg szildenafilfil darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és a hatásfokozóval kiegészített darunavir kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunctio kezeléseként alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók hatásfokozóval kiegészített darunavirrel történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel egyidejűleg sildenafilfil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg szildenafilfilnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnál pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.
Pulmonális artériás hypertonia kezeléseként: Szildenafil Tadalafil	Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hypertonia kezeléséknél alkalmazott sildenafilfil vagy tadalafil egyidejű alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirrel növelheti a sildenafilfil és tadalafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavirrel egyidejűleg, a pulmonális artériás hypertonia kezelésére alkalmazott sildenafilfil biztonságos és hatásos dózisát nem határozták meg. A sildenafilfilrel összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotonia, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hypertonia kezeléséknél alkalmazott sildenafilfil egyidejű adása hatásfokozóval kiegészített darunavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hypertonia kezeléséknél alkalmazott tadalafil egyidejű adása a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel nem javasolt.
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
Omeprazol naponta 1 × 20 mg	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.
SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buspiron Klorazepát Diazepam Esztazolám Flurazepam Midazolám (parenterálisan adott)	Nem vizsgálták. A szedatívumokat/hypnoticumokat nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A hatásfokozóval kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.

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

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

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

‡ Vizsgálatot végeztek napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil fumaráttal

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

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

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir kiválasztódik-e az anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek kimutatták a darunavir tejbe történő kiválasztódását, és nagy dózisok (1000 mg/kg/nap) alkalmazása toxicitást

eredményezett. A Darunavir Krka d.d.-kezelésben részesülő anyákat fel kell világosítani arról, hogy a HIV vírus transzmissziójának és a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt semmilyen körülmények között nem szabad szoptatniuk.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

A mellékhatások táblázatos listája

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

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

MedDRA szervrendszer Gyakorisági kategóriák	Mellékhatás
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i>	
nem gyakori	herpes simplex
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
ritka	emelkedett eozinofilszám
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma, (gyógyszer) túlérzékenység
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypothyreosis, pajzsmirigy stimuláló hormon emelkedett vérszintje
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	köszvény, anorexia, étvágycsökkenés, testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés, hyperglykaemia, inzulinrezisztencia, nagy sűrűségű lipoprotein csökkenése, étvágyfokozódás, polydipsia, emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	álmatlanság
nem gyakori	depresszió, dezorientáció, szorongás, alvászavar, szokatlán álmok, rémálom, csökkent libido
ritka	zavart tudatállapot, hangulatváltozás, nyugtalanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, perifériás neuropathia, szédülés
nem gyakori	letargia, paraesthesia, hypaesthesia, dysgeusia, figyelemzavar, memóriazavar, aluszékonyság
ritka	ájulás, görcsroham, ageusia, alvási fázis ritmusának zavara
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	conjunctiva hyperaemia, száraz szem
ritka	látászavar
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	myocardialis infarctus, angina pectoris, QT-távolság megnyúlás az EKG-n, tachycardia
ritka	akut myocardialis infarctus, sinus bradycardia, palpitáció
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertonia, kipirulás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe, köhögés, orrvérzés, torok irritáció
ritka	rhinorrhoea
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés
gyakori	hányás, hányinger, hasi fájdalom, emelkedett szérum amiláz, dyspepsia, haspuffadás, flatulencia
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, gastrooesophagealis reflux

ritka	betegség, stomatitis aphthosa, émelygés, szájszárazság, hasi diszkomfortérzés, székrekedés, emelkedett szérum lipáz, bőfőgés, orális dysaesthesia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	stomatitis, vérhányás, ajakgyulladás, ajakszárazság, lepedékes nyelv
gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz
nem gyakori	hepatitis, cytolyticus hepatitis, steatosis hepatis, hepatomegalia, emelkedett transzamináz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett szérum bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamyltranszferáz
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	bőrkíütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematous és viszkető bőrkíütést is), pruritus
nem gyakori	angiooedema, generalizált bőrkíütés, allergiás dermatitis, urticaria, ekcéma, erythema, hyperhidrosis, éjszakai izzadás, alopecia, akne, száraz bőr, köröm elszíneződés
ritka	DRESS, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme, dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrlézió, xeroderma
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthematous pustulosis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, osteonecrosis, izomgörcsök, izomgyengeség, arthralgia, végtagfájdalom, osteoporosis, emelkedett szérum kreatinin-foszforináz
ritka	musculoskeletalis merevség, arthritis, ízületi merevség
<i>Vese és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, nephrolithiasis, emelkedett szérum kreatinin, proteinuria, bilirubinuria, dysuria, nocturia, pollakisuria
ritka	csökkent kreatinin clearance
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	erectilis dysfunctio, gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	asthenia, fáradtság
nem gyakori	pyrexia, mellkasi fájdalom, perifériás ödéma, rossz közérzet, forróságérzet, irritabilitás, fájdalom
ritka	hidegrázás, különös érzés, xerosis
<i>A darunavir/kobicisztát mellett megfigyelt mellékhatások felnőttek esetében</i>	
MedDRA szervrendszer	Mellékhatás
Gyakorisági kategóriák	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	(gyógyszer) túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	

gyakori	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, hasi fájdalom, haspuffadás, dyspepsia, flatulencia, emelkedett hasnyálmirigy enzimek
nem gyakori	akut pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	emelkedett májenzimek
nem gyakori	hepatitis*, cytolyticus hepatitis*
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a maculosus, maculopapularis, papularis, erythematosus, viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	angiooedema, pruritus, urticaria
ritka	gyógyszer okozta reakció eosinophyliával és szisztémás tünetekkel*, Stevens-Johnson szindróma*
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis*, akut generalizált exanthemás pustulosis*
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
gyakori	myalgia
nem gyakori	osteonecrosis*
<i>A nem szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia*
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	asthenia
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
gyakori	emelkedett szérumszintű kreatinin

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

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

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

vizsgálatokban megfigyelt bőrkiütések súlyossága enyhétől a közepes súlyossági fokig terjedt és nem eredményezte a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

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

Vázizomrendszeri rendellenességek

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

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

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

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

Vérzés hemofiliás betegeknél

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

Gyermekek és serdülők

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

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta kétszer darunavir tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21, antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 –< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (16 résztvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket, aki naponta kétszer darunavir belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dóziszú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta egyszer darunavir tablettát kapott alacsony dóziszú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

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

A kobicisztáttal együtt adott darunavir biztonságosságát gyermekgyógyászati betegek körében 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél értékelték a GS-US-216-01 18-vizsgálatban (korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált betegek, N = 7). Ennek a serdülő alanyokkal végzett vizsgálatnak a biztonságossági analízise nem azonosított új biztonságossági aggályokat a darunavir és kobicisztát felnőtt alanyoknál ismert biztonságossági profiljához képest.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

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

vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

In vitro antivirális aktivitás

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

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

Rezisztencia

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

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (TITAN-vizsgálat és

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

A kiindulási darunavir EC₅₀-értékben bekövetkező növekedés (FC) a virológiai válasz csökkenésével társult. Egy alacsonyabb, 10-szeres és egy magasabb, 40-szeres klinikai határértéket azonosítottak. Az FC ≤ 10 kiindulási értékű izolátumok érzékenyek, az FC > 10-40 értékűek csökkent érzékenységgel, míg az FC > 40 értékűek rezisztensek (lásd Klinikai eredmények).

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

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

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

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

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

^b IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

A kialakuló rezisztens HIV-1-vírus alacsony arányát észlelték a retrovírus-ellenes kezelést korábban

nem kapott olyan betegeknel, akiket először kezeltek naponta egyszer darunavir/kobicisztáttal, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva, és a korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott olyan betegeknel, akiknek nem voltak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációik, és darunavir/kobicisztátot kaptak, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva. Az alábbi táblázat a HIV-1 proteáz mutációk és proteáz inhibitor elleni rezisztencia kialakulását mutatja a virológiai sikertelenség esetén, a GS-US-216-130-vizsgálat végpontjában.

GS-US-216-130 48. hét		
	Korábban még nem kezelt 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát naponta egyszer N = 295	Korábban már kezelt 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát naponta egyszer N = 18
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és mutációk kialakulásához vezető genotípus adatok ^b a végpontban, n/N		
Elsődleges (major) proteáz inhibitor mutációk	0/8	1/7
Proteáz inhibitor rezisztenciával összefüggő mutációk	2/8	1/7
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma ^a és a végponton proteáz inhibitor rezisztenciát mutató fenotípus adatok ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
szakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a A virológiai sikertelenség meghatározása: soha nem szuppresszált: igazolt HIV-1 RNS < 1 log₁₀ csökkenés a vizsgálat megkezdésétől, és ≥50 kópia/ml a 8. héten; rebound: HIV-1 RNS < 50 kópia/ml amit igazolt HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml vagy igazolt > 1 log₁₀ HIV-1 RNS emelkedés követ a náci után; az utolsó kontrollvizsgálat idején a kezelés abbahagyásakor a HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml.

^b IAS-USA listák

^c A GS-US216-130-vizsgálatban a kiindulási fenotípus nem állt rendelkezésre

Kereszt-rezisztencia

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

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

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

Klinikai eredmények

A kobicisztát darunavirra gyakorolt farmakokinetikai hatásfokozó hatását egy egészséges alanyokon végzett fázis I vizsgálatban értékelték, amelyben naponta egyszer 800 mg darunavirt adtak vagy 150 mg kobicisztáttal vagy 100 mg ritonavirral. A kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak azzal, mint amikor ritonavirt adtak hatásfokozóként. A kobicisztátra vonatkozó információkat olvassa el a kobicisztát alkalmazási előírásában.

Felnőtt betegek

A naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott és korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott betegeknel

A GS-US-216-130 egy egykaros, nyílt elrendezésű, fázis III vizsgálat, ami a kobicisztáttal adott darunavir farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékeli 313, HIV-1-fertőzött felnőtt betegnél (295, korábban még nem kezelt és 18, korábban már kezelt). Ezek a betegek naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal kombinált, napi egyszeri 800 mg darunavirt kaptak a vizsgálatot végző által kiválasztott háttérkezelés mellett, ami 2, aktív nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorból állt.

Az ebben a vizsgálatban való részvételre alkalmas, HIV-1-fertőzött betegeknél genotípus-szűrés történt, ami nem mutatott darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat és a plazma HIV-1 RNS ≥ 1000 kópia/ml volt. Az alábbi táblázat a GS-US-216-130-vizsgálatból származó hatásossági adatok 48 hetes analízisét mutatja:

	GS-US-216-130		
<i>Kimenetel a 48. héten</i>	Korábban még nem kezelt 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 295	Korábban már kezelt 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 18	Minden vizsgálati alany 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 313
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Átlagos HIV-1 RNS log változás a kiindulási értékhez képest (log ₁₀ kópia/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	+174	+102	+170

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b az utolsó észlelt adat alapján végzett imputáció

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

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

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

	ARTEMIS					
	48. hét ^a			96. hét ^b		
<i>Eredmények</i>	darunavir/ ritonavir 800 mg/ 100 mg naponta 1 × N=343	lopinavir/ ritonavir napi 800 mg/ 200 mg N=346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)	darunavir/ ritonavir 800 mg/ 100 mg naponta 1 × N=343	lopinavir/ ritonavir napi 800 mg/ 200 mg N=346	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^c Összes beteg	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
Kiindulási HIV-RNS érték < 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
Kiindulási HIV-RNS érték	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

≥ 100 000						
Kiindulási CD4+ sejt szám < 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
Kiindulási CD4+ sejt szám ≥ 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
CD4+ sejt szám medián változása a kiindulási értékhez képest (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a 48. heti analíziseken alapuló adatok

^b 96. heti analíziseken alapuló adatok

^c A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk

^d A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^e A kezelést be nem fejező beteg sikertelenségének számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, a változással számították be.

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

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

Az **ODIN** egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálatnál szűrtek, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V11I, V32I, L33F, I44V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrtek. A hatásossági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg naponta 1 × + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg naponta 2 × + OBR N=296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+sejtszám kiindulási értéke (x 10 ⁶ /l) > 500 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 törzssel Típus B Típus AE Típus C Egyéb ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási	108	112	-5 ^d (-25; 16)

értékhez képest (x 10 ⁶ /l) ^c			
---	--	--	--

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c Törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX

^d Az átlagok különbsége

^e LOCF imputáció (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevitele)

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

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

Gyermekek és serdülők

Antiretrovirális kezelésben nem részesült, 12 -<18 éves és legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

A **DIONE** nyílt, fázis II klinikai vizsgálat, melyben a darunavir farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték kis dózisú ritonavirral, 12 heten, antiretrovirális kezelésben nem részesült, HIV-1 fertőzött gyermek és serdülő esetében, akiknek az életkora 12 -<18 év és testtömegük legalább 40 kg volt. Ezek a betegek naponta egyszer 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt kaptak más antiretrovirális hatóanyagokkal kombinálva. A virológiai választ a plazma HIV-1 RNS vírusterhelés kiindulási értékhez viszonyított, legalább 1,0 log₁₀ csökkenéseként határozták meg.

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

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b A kezelést be nem fejező beteg értékelenségnek számít: azokat a betegeket, akik korábban abbahagyták a kezelést, 0 változással számították be.

A nyílt elrendezésű II/III. fázisú GS-US-216-0128-vizsgálatban a 800 mg darunavir és 150 mg kobicisztát (külön-külön tablettákban adva), valamint legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait 7, HIV-1-fertőzött, korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált, legalább 40 kg testtömegű serdülőnél értékelték. A betegeket stabil dózisú retrovírus elleni terápiás protokoll szerint kezelték (legalább 3 hónapig), ami 2 NRTI-ral kombinált, ritonavirrel adott darunavirból állt. A betegeket ritonavirról naponta egyszer 150 mg kobicisztátra állították át, és folytatták a darunavirt (N = 7) és a 2 NRTI-t.

A virológiai kimenetel a retrovírus-ellenes kezelést már kapott, virológiailag szuppresszált serdülőknél a 48. héten	
GS-US-216-0128	
Kimenetel a 48. héten	Darunavir/kobicisztát + legalább 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml az FDA pillanatkép megközelítő módszere szerint	85,7% (6)
CD4+ százalékos változás mediánértéke a kiindulási értékhez képest ^a	-6,1%

CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest ^a	-342 sejt/mm ³
--	---------------------------

^a Nincs imputáció (megfigyelt adatok).

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

Terhesség és a szülést követő időszak

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait kobicisztáttal vagy ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegeken magasabb α_1 -glikoproteinsav (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazma koncentrációkhoz vezet.

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

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

Felszívódás

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

Önmagában adott egyszeri 600 mg darunavir abszolút biohasznosulása kb. 37% volt, és kb. 82%-ra emelkedett napi 2×100 mg ritonavir egyidejű alkalmazásakor. A ritonavir által elért teljes farmakokinetikai hatásokhozódás a darunavir kb. 14-szeres szisztémás expozícióját eredményezte abban az esetben, ha a napi egyszeri 600 mg orális darunavir dózist napi 2×100 mg ritonavirrel kombinálták (lásd 4.2 pont).

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

Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik.

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

Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a darunavir elsődlegesen oxidatív

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

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesülő 6 éves és betöltött 18 évesnél fiatalabb és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott darunavir/ritonavir testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

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

A 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavir gyermekgyógyászati betegeknél jelentkező farmakokinetikai tulajdonságait 7, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőnél vizsgálták a GS-US-216-0128-vizsgálatban. Serdülőknél a geometriai átlag expozíció (AUC_{tau}) a darunaviréhoz hasonló volt, és a GS-US-216-0130-vizsgálatban 150 mg

kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavirt kapó felnőtteknél elért expozíciókhoz képest a kobicisztát esetén 19%-kal emelkedett. A kobicisztát esetén megfigyelt különbséget nem tekintették klinikailag jelentősnek.

	Felnőttek a GS-US-216-0130-vizsgálat- ban, 24. hét (Referencia)^a Átlag (%CV) GLSM	Serdülők a GS-US-216-0128-vizsgálat- ban, 10. nap (Teszt)^b Átlag (%CV) GLSM	GLSM arány (90%-os CI) (Teszt/Referencia)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetikai paraméter			
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)
COBI farmakokinetikai paraméter			
AUC _{tau} (h·ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} ng/ml	991 (33,4) 945	1016 (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 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Olyan alanyok 24. heti, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^b Olyan alanyok 10. napi, intenzív farmakokinetikai adatai, akik 800 mg DRV-t + 150 mg COBI-t kaptak.

^c N = 59 az AUC_{tau} és a C_{tau} esetén.

^d A GS-US-216-0128-vizsgálatban az AUC_{tau} és a C_{tau} becslése céljából az adagolás előtti koncentrációt (0 óra) használták a 24 órás koncentráció helyettesítőjeként.

^e Sorrendben N = 57 és N = 5 a C_{tau} GLSM esetén a GS-US-216-0130-vizsgálatban és a GS-US-216-0128 vizsgálatban.

Idősek

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

Nem

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

Vesekárosodás

40-darunavir/ritonavir kezeléssel végzett tömeg egyensúly vizsgálatok szerint a beadott darunavir dózis kb. 7,7%-a változatlan formában ürül a vizelettel.

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

Májkárosodás

A darunavir elsősorban a máj útján metabolizálódik és választódik ki. Egy darunavir/ritonavir

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

Terhesség és a szülést követő időszak

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

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

^a n=11 az AUC_{12h} esetén

^b Kivéve a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alatti C_{min}-értékeket, n=10 postpartum esetén

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

^a n=12 a postpartum, n=15 a második trimeszter és n=14 a harmadik trimeszter esetén

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

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

A terhesség alatti napi egyszeri 800 mg/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez. A terhesség második trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max}, AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztere alatt darunavir/kobicisztátot kapó nőknél az összes darunavir C_{max}, AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyéni

belüli értékek sorrendben 37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a C_{min} -szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimindukció következménye (lásd alább).

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

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásfokozódásához vezet. A terhesség második trimesztérére alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztérére alatt a kobicisztát C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} -értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

felőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszer metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri adagban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felőtt patkányoknál megfigyelttel.

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

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

Veseelváltozásokat figyeltek meg egérben (nephrosis) és patkányban (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir expozíciót követően. Darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálat-sorozatban, beleértve a bakteriális reverz mutációt (Ames), a kromoszóma-aberrációt humán limfocitákban és az *in vivo* mikronukleusz tesztet egérben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Mikrokristályos cellulóz
Krospovidon
Hidroxipropilcellulóz
Vízmentes koloid szilícium-dioxid
Szilíciumozott mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbetét:

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Az első felbontást követő tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

400 mg-os filmtabletta:

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

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

800 mg-os filmtabletta:

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

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

Nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges intézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

400 mg-os filmtabletta:

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

800 mg-os filmtabletta:

- 30 filmtabletta: EU/1/17/1248/009
- 60 filmtabletta: EU/1/17/1248/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg darunavir filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

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

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

Antiretrovirális kezelésben már részesült felnőtt betegek

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

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőtt betegek

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

Antiretrovirális kezelésben még nem részesült gyermekek és serdülők (3 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 15 kg-os)

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

Javasolt adagolás a korábban darunavir tablettával és ritonavirral^a még nem kezelt gyermekgyógyászati (3 év és betöltött 18. életév közötti) betegeknél	
Testtömeg (kg)	Adag (naponta egyszer, étellel együtt)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 mg/ml

Antiretrovirális kezelésben már részesült gyermekek és serdülők (3 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 15 kg-os)

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

Az étellel együtt bevett, ritonavirral szedett napi egyszeri darunavir adagolási rend alkalmazható azoknál a betegeknél, akik korábban már kaptak antiretrovirális gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációk (DRV-RAM-ok)*, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám ≥ 100 × 10⁶ sejt/l.

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

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

Darunavir tabletta és ritonavir^a ajánlott adagja kezelésben már részesült gyermekeknek és serdülőknek (3 év és betöltött 18. életév közötti)		
Testtömeg (kg)	Adag (naponta egyszer, étellel együtt)	Adag (naponta kétszer, étellel együtt)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	375 mg darunavir/50 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	450 mg darunavir/60 mg ritonavir naponta kétszer
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta egyszer	600 mg darunavir/100 mg ritonavir naponta kétszer

^a ritonavir oral solution: 80 mg/ml

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

Kihagyott adagra vonatkozó ajánlások

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

beteg ne pótolja és a továbbiakban az eredeti adagolási előírást kövesse.

Ez azért ajánlott, mert ritonavir jelenlétében a darunavir plazma felezési ideje 15 óra, és a javasolt adagolási intervallum kb. 12 óra.

Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követő 4 órán belül hányta, akkor amilyen hamar csak lehet, étel fogyasztása mellett egy másik adag darunavirt kell bevennie ritonavirral együtt. Ha egy beteg a gyógyszer bevitelét követően több mint 4 órával hányta, akkor a betegnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag darunavirt és ritonavirt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Gyermekek és serdülők

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

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

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

Terhesség és a szülést követő időszak

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

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

A ritonavir adagjának a 4.2 pontban javasolt dózissnál nagyobb emelése nem befolyásolta jelentősen a darunavir koncentrációját. A ritonavir dózisától való eltérés nem javasolt.

A darunavir elsősorban α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért nem zárható ki, hogy az α_1 -glikoproteinsavhoz erősen kötődő gyógyszereket a darunavir kiszoríthatja a fehérjekötésből (lásd 4.5 pont).

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek – napi egyszeri adagolás

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

Gyermekek és serdülők

A darunavir nem ajánlott 3 éves kor alatti vagy 15 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek (lásd 4.2

és 5.3 pont).

Terhesség

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

Idősek

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

Súlyos bőrreakciók

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

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

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

Hepatotoxicitás

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

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

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

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Hemofiliás betegek

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

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

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

Osteonecrosis

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

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

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

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

Gyógyszerkölsönhatások

Számos olyan interakciós vizsgálatot végeztek, ahol a darunavirt az ajánlottól alacsonyabb dózisokban adták. Ezért feltételezhetően alábecsülték az együtt alkalmazott gyógyszerekre kifejtett

hatásokat, és szükséges lehet a biztonságosság klinikai monitorozása. A más gyógyszerekkel való kölcsönhatásokat lásd részletesen a 4.5 pontban.

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

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

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

A darunavir/ritonavir és olyan hatóanyagok együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölcsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

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

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

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

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

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

A darunavir/ritonavir-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A darunavir és a ritonavir a CYP3A útján metabolizálódik. A CYP3A aktivitását indukáló

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

Interakció táblázat

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

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

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

INTERAKCIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerek terápiás csoport szerint	Interakció Geometriai átlagarány (%)	Ajánlások az együttadásra vonatkozóan
HIV-ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
Integráz lánctranszfer gátlók		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Keresztezett elrendezésű vizsgálati összehasonlítás a meglévő farmakokinetikai adatokkal	Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott darunavir és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	Jelenlegi ismereteink szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációra gyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció raltegravirral együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Nukleo(z)tid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Didanozin naponta 1 $\times$ 400 mg	didanozin AUC $\downarrow$ 9% didanozin C_{min} NA didanozin C_{max} $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ darunavir C_{max} $\leftrightarrow$	Darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció didanozinnal együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható. A didanozint éhgyomorral kell alkalmazni, ezért az étellel együtt bevett darunavir/ritonavir kombináció adása előtt 1 órával vagy azután 2 órával kell alkalmazni.
Tenofovir-dizoproxil naponta 1 $\times$ 245 mg	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir C_{min} $\uparrow$ 37% tenofovir C_{max} $\uparrow$ 24% # darunavir AUC $\uparrow$ 21% # darunavir C_{min} $\uparrow$ 24% # darunavir C_{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofovir az MDR-1 transzportra gyakorolt hatás a vesetubulusokban)	A darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció és a tenofovir dizoproxil együttadásakor ajánlott lehet a veseműködés monitorozása, különösen szisztémás betegség vagy vesebetegség fennállása esetén vagy ha a beteg nephrotoxikus szereket kap.
Emtricitabin/tenofovir-alafena	Tenofovir-alafenamid $\leftrightarrow$	Az emtricitabin/tenofovir-alafenamid

mid	Tenofovir ↑	javasolt dózisa 200/10 mg naponta egyszer, ha a darunavirt alacsony dózisu ritonavirrel adják.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Sztavudin Zidovudin	Nem vizsgálták. Tekintettel az egyéb NRTI szerek eltérő eliminációs útjára, melyek közül a zidovudin, emtricitabin, sztavudin, lamivudin elsősorban a vesén keresztül választódnak ki, az abakavir metabolizmusában pedig a CYP450 nem játszik szerepet, ezek a gyógyszerek nem valószínű, hogy kölcsönhatásba lépnek a hatásfokozóval kiegészített darunavirrel.	Darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció ezekkel az NRTI szerekkel együtt dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Nem nukleo(z)tíid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz naponta 1 × 600 mg	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz CYP3A-gátlásból származóan) (↓ darunavir CYP3A-indukcióból származóan)	Az emelkedett efavirenz-expozícióval összefüggésbe hozható központi idegrendszeri toxicitás klinikai monitorozása javasolt darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció és efavirenz együttadásakor. Efavirenz kombinációban adva naponta egyszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel szuboptimális darunavir C _{min} -t eredményezhet. Ha az efavirenzet darunavir/ritonavir kombinációban alkalmazzák, 600 mg/100 mg a darunavir/ritonavirt naponta kétszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
Etravirin naponta 2 × 100 mg	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↓ 15% darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↓ 15%	Az alacsony dózisu ritonavirrel kombinált darunavir adagmódosítás nélkül adható együtt naponta kétszer adott 200 mg etravirinnel.
Nevirapin naponta 2 × 200 mg	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek (↑ nevirapin CYP3A gátlásból származóan)	Darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció és a nevirapin adható együtt dózismódosítás nélkül.
Rilpivirin naponta 1 × 150 mg	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	A rilpivirin dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisu ritonavir-kezeléssel.
PII proteáz-inhibitorok (PI-k) (további alacsony dózisu ritonavir együttadása nélkül) †		
Atazanavir naponta 1 × 300 mg	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: naponta 1x 300 mg/100 mg atazanavir/ritonavir összehasonlítása naponta 1 × 300 mg atazanavir és naponta 2 × 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir	Az atazanavir dózismódosítás nélkül kombinálható a darunavir/alacsony dózisu ritonavir-kezeléssel.

	kombinációjával. Darunavir: naponta 2 ×400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 ×400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 1 ×300 mg atazanavir kombinációjával.	
Indinavir naponta 2 ×800 mg	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: naponta 2 ×800 mg/100 mg indinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 ×800 mg/400 mg/100 mg indinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 ×400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 ×800 mg indinavir kombinációjával.	Indinavir és darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor intolerancia esetén indokolt lehet az indinavir dózisának napi 2 ×800 mg-ról napi 2 ×600 mg-ra való csökkentése.
Szakinavir naponta 2 ×1000 mg	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% szakinavir AUC ↓ 6% szakinavir C _{min} ↓ 18% szakinavir C _{max} ↓ 6% Szakinavir: naponta 2x 1000 mg/100 mg szakinavir/ritonavir összehasonlítása naponta 2 ×1000 mg/400 mg/100 mg szakinavir/darunavir/ritonavirrel. Darunavir: naponta 2 ×400 mg/100 mg darunavir/ritonavir összehasonlítása 400 mg/100 mg darunavir/ritonavir és naponta 2 ×1000 mg szakinavir kombinációjával.	A darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációt nem ajánlott szakinavirral együtt alkalmazni.
HIV proteáz-inhibitorok (PI-k) (alcsony dózisú ritonavirrel együtt) †		
Lopinavir/ritonavir naponta 2 ×400 mg/100 mg	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%* darunavir C _{min} ↓ 51%* darunavir C _{max} ↓ 21%*	A 40%-kal csökkent darunavir-expozíció (AUC) miatt a kombináció megfelelő adagjait még nem állapították meg. Ezért az alcsony dózisú ritonavirral együtt adott darunavir és a lopinavir/ritonavir kombinált készítmény egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Lopinavir/ritonavir naponta 2 × 533 mg/133,3 mg	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% * nem dózishoz igazított értékek alapján	
CCR5 ANTAGONISTA		
Maravirok naponta 2 ×150 mg	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} NA maravirok C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir koncentrációk a korábbi adatoknak megfeleltek	A maravirok adagja legyen naponta 2 ×150 mg, ha alcsony dózisú ritonavirrel kombinált darunavirral alkalmazzák egyidejűleg.
α₁-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a	A darunavir egyidejű alkalmazása alcsony

	darunavir várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	dózisú ritonavirral és alfuzozinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Nem vizsgálták. Az alfentanil metabolizmusát a CYP3A mediálja, és így gátolhatja az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir.	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adott) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiaszereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt, és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiaszereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirral adják egyidejűleg. Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir és amiodaron, bepiridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin egyszeri 0,4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin P-gp valószínű gátlásából származóan)	Mivel a digoxin terápiás indexe szűk, a hatásfokozóval kiegészített darunavir terápiában részesülő betegnél javasolt a digoxin-kezelést a lehető legalacsonyabb adaggal kezdeni. A digoxin dózisát óvatosan kell titrálni a kívánt klinikai hatás eléréséig, figyelembe véve a beteg általános állapotát.
ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin naponta 2 × 500 mg	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↑ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicin koncentrációja nem volt kimutatható, amikor darunavir/ritonavirrel kombinálták. A klaritromicin a CYP3A-gátlásból és a lehetséges P-gp-gátlásból származóan)	Óvatosan kell eljárni, amikor a klaritromicint hatásfokozóval kiegészített darunavirral kombinálják. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin Alkalmazási előírását el kell olvasni a javasolt dózisért.
ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	Nem vizsgálták. A darunavirnek ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját, ami fokozott vérzési kockázatot eredményezhet. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és ezeknek az antikoagulánsoknak az alkalmazása nem javasolt.
Dabigatrán Ticagrelor	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavirral történő együttes alkalmazás a dabigatrán vagy a ticagrelor expozíciójának jelentős növekedéséhez vezethet.	A hatásfokozóval kiegészített darunavir dabigatránnal vagy ticagrelorral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogréll	Nem vizsgálták. A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral várhatóan csökkenti a klopidogréll aktív	A klopidogréll együttes alkalmazása hatásfokozóval kiegészített darunavirral nem javasolt.

	metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidoгрél thrombocyt-aggregáció-gátló aktivitását.	Más, olyan thrombocyt-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy – indukció.
Warfarin	Nem vizsgálták. A darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a warfarin koncentrációit.	A nemzetközi normalizált hányados (INR) monitorozása szükséges, ha a warfarint darunavir/alcsony dózisú ritonavir-kezeléssel kombinálják.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A fenobarbitál és a fenitoin várhatóan csökkentik a darunavir és farmakológiai hatásfokozójának plazmakoncentrációját (CYP450 enzimek indukciója)	A darunavir/alcsony dózisú ritonavir-kezelés nem kombinálható ezekkel a gyógyszerekkel.
Karbamazepin naponta 2 × 200 mg	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	A darunavir/ritonavir kombináció adagolásának módosítása nem ajánlott. Ha a darunavir/ritonavir kombináció és a karbamazepin egyidejű adása szükséges, a betegeknek figyelni kell a karbamazepinnel összefüggő lehetséges mellékhatásokat. A karbamazepin-koncentrációt monitorozni kell, és az adagját a megfelelő válasz eléréséig kell titrálni. A megfigyelések alapján a karbamazepin adagjának 25-50%-os csökkentésére lehet szükség a darunavir/ritonavir kombináció mellett.
Klonazepám	Nem vizsgálták. A hatásfokozóval kiegészített darunavir-egyháttadása klonazepámmal növelheti a klonazepám plazmakoncentrációját. (CYP3A gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha a darunavirt hatásfokozóval és klonazepámmal adják együtt.
ANTI-DEPRESSZÁNSOK		
Paroxetin naponta egyszer 20 mg	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C _{min} ↓ 37% paroxetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Ha antidepresszánsokat alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirrel adnak együtt, a javasolt módszer az antidepresszáns dózisának az antidepresszánsra adott válaszreakció klinikai értékelésén alapuló dózistitrálása.
Szertralin naponta egyszer 50 mg	szertralin AUC ↓ 49% szertralin C _{min} ↓ 49% szertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔	Emellett azoknál a betegeknél, akik ezeknek az antidepresszánsoknak a stabil adagjait alkalmazzák, és hatásfokozóval kiegészített darunavir-kezelést kezdenek, az antidepresszánsra adott válaszreakció monitorozása szükséges.
Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirnak ezekkel az antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antidepresszánsoknak a koncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir és ezeknek az antidepresszánsoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
ANTIEMETIKUMOK		

Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttadása hatásfokozóval kiegészített darunavirral ellenjavallt.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Vorikonazol	Nem vizsgálták. A ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációit. (CYP450 enzimek indukálása)	A vorikonazol nem adható együtt a darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval, csak abban az esetben, ha az előny/kockázat arány mérlegelése alapján a vorikonazol alkalmazása indokolt.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nem vizsgálták. A darunavir növelheti a gombaellenes szerek plazmakoncentrációját, és a pozakonazol, izavukonazol, itrakonazol vagy flukonazol növelheti a darunavir koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-gp-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. A napi itrakonazol dózis nem haladhatja meg a 200 mg-ot, ha együttes alkalmazás szükséges
Klotrimazol	Nem vizsgálták. A klotrimazol egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a darunavir és/vagy klotrimazol plazmakoncentrációját. darunavir AUC _{24h} -érték ↑ 33% (populációs farmakokinetikai modellen alapulva)	
KÖSZVÉNYELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Kolhicin	Nem vizsgálták. A kolhicin egyidejű szisztémás alkalmazása darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a kolhicin-expozíciót. (CYP3A és/vagy P-gp-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, illetve a kolhicin kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegek esetén, ha darunavir/alcsony dózisú ritonavir együttes adása szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt a kolhicin és az alcsony dózisú ritonavirral kombinált darunavir egyidejűleg (lásd 4.3 és 4.4 pont).
MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemether/lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 adag: 0., 8., 24., 36., 48. és 60. órában	Artemether AUC ↓ 16% Artemether C _{min} ↔ Artemether C _{max} ↓ 18% Dihidroartemizinin AUC ↓ 18% Dihidroartemizinin C _{min} ↔ Dihidroartemizinin C _{max} ↓ 18% Lumefantrin AUC ↑ 175% Lumefantrin C _{min} ↑ 126% Lumefantrin C _{max} ↑ 65% Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} ↓ 13% Darunavir C _{max} ↔	A darunavir és artemether/lumefantrin kombináció a dózis módosítása nélkül alkalmazható, azonban a lumefantrin expozíció emelkedése miatt, a kombinációt elővigyázatossággal kell alkalmazni.
ANTIMYCObACTERIALIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Nem vizsgálták. A rifapentin és a rifampicin erős CYP3A4-induktorok, és kimutatták, hogy az egyéb proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozzák, ami virológiai kudarchoz és rezisztencia kialakulásához vezethet (CYP450 enzim-indukció). A csökkent expozíció ellensúlyozására tett kísérletek során az alcsony dózisú ritonavirral együttadott egyéb proteáz-	A rifapentin és az alcsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir kombinációja nem javasolt. Az alcsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

	inhibitorok adagjának növelésekor májreakciók nagy gyakoriságát figyelték meg a rifampicinnel.	
Rifabutin másnaponta 1 × 150 mg	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ NA rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) Az interakciós vizsgálatban a rifabutin napi szisztémás expozíciója az önmagában adott napi egyszeri 300 mg-os kezelés, illetve darunavir/ritonavirrel (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombinációban másnaponta egyszer adott 150 mg-os kezelés esetén hasonló volt, a 25-O-dezacetil-rifabutin aktív metabolit napi expozíciójának kb. 10-szeres növekedése mellett. Továbbá a rifabutin aktív alkotórészei (alapvegyület + 25-O-dezacetil metabolit) összességének AUC-értéke 1,6-szeresére növekedett, míg a C_{max} hasonló maradt. A napi egyszeri 150 mg-os referenciáddal való összehasonlítás adatai hiányoznak. (A rifabutin a CYP3A induktora és szubsztrátja.) A darunavir szisztémás expozíciójának növekedését figyelték meg, ha a darunavir/100 mg ritonavir-kezeléssel egyidejűleg rifabutint alkalmaztak (másnaponta egyszer 150 mg).	A ritonavirral együtt alkalmazott darunavir kombinációt kapó betegeknek a 300 mg/nap szokásos rifabutin adag 75%-os csökkentése (azaz másnaponta egyszer 150 mg rifabutin) és a rifabutinnal összefüggő nemkívánatos hatások fokozott monitorozása indokolt. Amennyiben biztonságossági kérdések merülnek fel, a rifabutin adagolása közötti időszak további meghosszabbítását és/vagy a rifabutin szintek monitorozását meg kell fontolni. Figyelembe kell venni a HIV-fertőzött betegek tuberkulózisának megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos szakmai útmutatót. A darunavir/ritonavir biztonságossági profilja alapján a darunavir expozíciójának rifabutin jelenlétében történő növekedése nem indokolja a darunavir/ritonavir adagjának módosítását. Farmakokinetikai modellezés alapján ez a 75%-os adagolás csökkentés akkor is alkalmazható, ha a betegek a rifabutint 300 mg/nap dózistól eltérő dózisban kapják.
DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor alacsony dózisu ritonavirral kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg, ami az ezekkel a szerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének alacsony dózisu ritonavirral kiegészített darunavirral történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.
Everolimusz Irinotekán		Az everolimusz vagy irinotekán és az alacsony dózisu ritonavirral kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Kvetiapin	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Az alacsony dózisu ritonavirral kiegészített darunavir együttdadása kvetiapinnal ellenjavallt, mivel ez növelheti a kvetiapinnal-összefüggő toxicitást. A kvetiapin emelkedett koncentrációi kómához vezethetnek (lásd 4.3 pont).

Perfenazin Risperidon Tioridazin	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek az antipszichotikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirral történő egyidejű alkalmazáskor ezen gyógyszerek dózisének a csökkentésére lehet szükség.
Lurazidon Pimozid Szertindol		Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir és a lurazidon, pimozid vagy szertindol egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
B-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nem vizsgálták. A darunavir várhatóan növeli ezeknek a β-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6-gátlás)	A darunavir β-blokkolókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A β-blokkolók alacsonyabb dózisban történő alkalmazása mérlegelendő.
KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nem vizsgálták. A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció várhatóan emelheti a kalcium-csatorna blokkolók plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	A terápiás hatás és a mellékhatások gondos klinikai monitorozása ajánlott, ha ezen gyógyszereket a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazzák.
KORTIKOSZTEROIDOK		
Elsődlegesen a CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidok (köztük a betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Flutikazon: egy klinikai vizsgálatban, ahol naponta 2 × 100 mg ritonavir kapszula mellett intranasalis 50 µg flutikazon-propionátot (naponta négyszer) alkalmaztak 7 napon át egészséges önkénteseken, a flutikazon-propionát plazmakoncentrációi jelentősen emelkedtek, miközben az endogén kortizolszintek meglehetősen 86%-kal (90%-os konfidencia intervallum: 82-89%) csökkentek. Kifejezettebb hatás várható a flutikazon inhalációs alkalmazása során. A ritonavir és az inhalációs vagy intranasalis flutikazon együttes alkalmazása során a kortikoszteroid szisztémás hatásait jelentették, így Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót. A flutikazon magas szisztémás expozíciójának hatása a ritonavir plazmaszintjeire nem ismert. Más kortikoszteroidok: interakciót nem vizsgáltak. Ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációja megnövekedhet, amikor alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirral adják együtt, ami csökkent szérumszintet eredményez.	Darunavir és alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes használata olyan kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén), amelyek a CYP3A útján metabolizálódnak, megnövelheti a szisztémás kortikoszteroid hatások kifejlődésének kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és mellékvesekéreg szupressziót is. CYP3A útján metabolizálódó kortikoszteroidokkal történő együttes használata nem ajánlott, csak abban az esetben, ha a kezelés várhatóan nagyobb előnnyel jár a beteg számára, mint a kockázat, mely esetben a betegeknek a szisztémás kortikoszteroid hatások monitorozása szükséges. Különösen hosszútávú használat céljából megfontolandó olyan alternatív kortikoszteroidok alkalmazása, melyek metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A-tól, pl. beklometazon.
Dexametazon (szisztémás)	Nem vizsgálták. A dexametazon csökkentheti a darunavir plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A szisztémás dexametazont óvatosan kell alkalmazni a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Nem vizsgálták. A boszentán és alacsony dózisú ritonavirrel kombinált	A darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő együttes adásakor a

	darunavir egyidejű alkalmazása növelheti a boszentán plazmakoncentrációit. A boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy farmakológiai hatásfokozója plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	beteg boszentán-tolerabilitását monitorozni kell.
HEPATITIS C-VIRUS (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VIRUSELLENES SZEREK		
NS3-4A proteázgátlók		
Elbasvir/grazoprevir	A darunavir alacsony dózisu ritonavirral növelheti a grazoprevir expozícióját. (CYP3A- és OATP1B-gátlás)	A darunavir egyidejű alkalmazása alacsony dózisu ritonavirral és elbasvir/grazoprevirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir fokozhatja a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás).	A hatásfokozóval kiegészített darunavir és a glekaprevir/pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir és a ritonavir plazmakoncentrációit. (CYP450-indukció)	A darunavir/alacsony dózisu ritonavir-kezeléssel egyidejűleg nem szabad közönséges orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó készítményt alkalmazni (lásd 4.3 pont). Ha a beteg már alkalmaz közönséges orbáncfűvet, annak szedését le kell állítani, és a vírusszinteket lehetőség szerint ellenőrizni kell. A darunavir (és a ritonavir) expozíció megnövekedhet a közönséges orbáncfű-kezelés leállításakor. Az indukciós hatás a közönséges orbáncfű-kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig fennállhat.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Lovasztatin Szimvasztatin	Nem vizsgálták. A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja várhatóan jelentősen megemelkedik a darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombinációval való együttadáskor. (CYP3A-gátlás)	A lovasztatin és a szimvasztatin megemelkedett plazmakoncentrációi myopathiát, beleértve a rhabdomyolysist is, okozhatnak. Ezért a darunavir/alacsony dózisu ritonavir kombináció egyidejű alkalmazása ellenjavallt lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin naponta 1 × 10 mg	atorvasztatin AUC ↑ 3-4-szeres atorvasztatin C _{min} ↑ ≈ 5,5-10-szeres atorvasztatin C _{max} ↑ ≈ 2-szeres # darunavir/ritonavir	Amennyiben az atorvasztatin és a darunavir/alacsony dózisu ritonavir terápia egyidejű alkalmazása javasolt, a kezelést az atorvasztatin naponta 1 × 10 mg-os adagjával ajánlott kezdeni. A klinikai választól függően fokozatosan lehet emelni az atorvasztatin dózisát.
Pravasztatin egyszeri 40 mg	pravasztatin AUC ↑ 81% [†] pravasztatin C _{min} NA pravasztatin C _{max} ↑ 63% [†] az egyének korlátozott hányadában legfeljebb 5-szörös emelkedést váltott ki	Amennyiben indokolt a pravasztatin és a darunavir/alacsony dózisu ritonavir terápia egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb pravasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist titrálni kell a kívánt klinikai hatás eléréséig, a biztonságosság monitorozása mellett.
Rozuvasztatin naponta 1 × 10 mg	rozuvasztatin AUC ↑ 48% rozuvasztatin C _{max} ↑ 144% publikált adatok alapján darunavir/ritonavir kombinációval	Amennyiben indokolt a rozuvasztatin és a darunavir/alacsony dózisu ritonavir egyidejű alkalmazása, a kezelést a lehető legalacsonyabb rozuvasztatin adaggal kell kezdeni és a dózist, a biztonságosság monitorozása mellett, a kívánt klinikai hatás eléréséig emelni kell.
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		

Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir várhatóan növeli a lomitapid expozícióját, ha együttesen alkalmazzák. (CYP3A gátlás)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Ranitidin naponta 2 × 150 mg	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	A hatásfokozóval kiegészített darunavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható H ₂ -receptor antagonistákkal együtt.
IMMUNSZUPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Nem vizsgálták. Ezeknek az immunszuppresszánsoknak az expozíciója növekedni fog, amikor hatásfokozóval kiegészített darunavirrel adják egyidejűleg. (CYP3A-gátlás).	Az immunszuppresszív szer terápiás monitorozását el kell végezni, amennyiben egyidejű alkalmazásra kerül sor. Az everolimusz és az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir egyidejű alkalmazása nem javasolt.
INHALÁLT BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Nem vizsgálták. A szalmeterol darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazása növelheti a szalmeterol plazmakoncentrációit.	Darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttes adása szalmeterollal nem ajánlott. A kombináció növelheti a szalmeterol cardiovascularis mellékhatásainak kockázatát, beleértve a QT-távolság megnyúlását, a palpitációt, illetve a sinus tachycardiát.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK / OPIOID FÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Metadon egyeti adag, napi 1 × 55-150 mg-os tartományban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	A metadon adagját nem kell módosítani, ha egyidejű adását kezdik darunavir/ritonavir kombinációval. Azonban emelt metadon adagra lehet szükség hosszabb idejű együttadás esetén a ritonavir metabolizációt indukáló hatása miatt. Ezért klinikai monitorozás ajánlott, mivel a fenntartó terápiát néhány betegnél esetleg módosítani kell.
Buprenorfin/naloxon naponta 1 × 8 mg/2 mg– 16 mg/4 mg	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} NA naloxon C _{max} ↔	A norbuprenorfin farmakokinetikai paraméterei emelkedésének klinikai jelentőségét még nem állapították meg. A buprenorfin adagjának módosítására valószínűleg nincs szükség, ha darunavir/ritonavirral adják együtt, de az opioid toxicitás jeleinek gondos klinikai monitorozása ajánlott.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a hatásfokozóval kiegészített darunavir növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját (CYP2D6 és/vagy CYP3A-gátlás)	Klinikai monitorozás javasolt, ha hatásfokozóval kiegészített darunavirt és ezeket a fájdalomcsillapítókat együttesen alkalmazzák.
ÖSZTROGÉN ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Droszpirenon Etinilösztadiol (3 mg/0,02 mg naponta egyszer)	Nem vizsgálták darunavir/ritonavir kombinációval.	A darunavir és egy droszpirenon tartalmú készítmény együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt a hypekalaemia lehetősége miatt.
Etinilösztadiol Noretindron naponta 1 × 35 µg/1 mg	etinilösztadiol AUC ↓ 44% ^β etinilösztadiol C _{min} ↓ 62% ^β etinilösztadiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β	Ösztrogén alapú fogamzásgátlók és darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombináció együttadásakor alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni.

	noretindron $C_{min} \downarrow 30\% ^\beta$ noretindron $C_{max} \leftrightarrow ^\beta$ $^\beta$ darunavir/ritonavir kombinációval	Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogénhiány jeleinek klinikai megfigyelése szükséges.
OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és naloxegol együttadása ellenjavallt.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Erectilis dysfunctio kezeléseként: Avanafil Szildenafil Tadalafil Vardenafil	Egy interakciós vizsgálatban [#] hasonló szisztémás szildenafil expozíciót figyeltek meg, ha egyszeri 100 mg szildenafilt önmagában, vagy ha egyszeri 25 mg szildenafilt darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval együtt alkalmaztak.	Az avanafil és az alcsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir kombináció alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erectilis dysfunctio kezeléseknél alkalmazott egyéb PDE-5 gátlók darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval történő egyidejű alkalmazásakor óvatosság szükséges. Ha a darunavir/alcsony dózisú ritonavir-kezeléssel egyidejűleg szildenafil, vardenafil vagy tadalafil adása szükséges, az ajánlott dózis nem haladhatja meg szildenafilnél az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnél az egyszeri 2,5 mg-ot 72 óránként, a tadalafilnél pedig az egyszeri 10 mg-ot 72 óránként.
Pulmonális artériás hypertonia kezeléseknél: Szildenafil Tadalafil	Nem vizsgálták. A pulmonális artériás hypertonia kezelésénél alkalmazott szildenafil vagy tadalafil egyidejű alkalmazása darunavir/alcsony dózisú ritonavir kombinációval növelheti a szildenafil és tadalafil plazmakoncentrációit. (CYP3A-gátlás)	A darunavir és az alcsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg, a pulmonális artériás hypertonia kezelésére alkalmazott szildenafil biztonságos és hatásos dózisát nem határozták meg. A szildenafilrel összefüggő mellékhatások (beleértve: látászavar, hypotonia, elhúzódó erectio, ájulás) lehetősége emelkedett. Ezért a pulmonális artériás hypertonia kezelésénél alkalmazott szildenafil egyidejű adása darunavir és alcsony dózisú ritonavir kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A pulmonális artériás hypertonia kezelésénél alkalmazott tadalafil egyidejű adása darunavir és alcsony dózisú ritonavir kombinációval nem javasolt.
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
Omeprazol naponta 1 × 20 mg	$^\#$ darunavir AUC $\leftrightarrow$ $^\#$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ $^\#$ darunavir C_{max} $\leftrightarrow$	A darunavir/alcsony dózisú ritonavir a dózis módosítása nélkül alkalmazható protonpumpa gátlókkal együtt.
SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buspiron Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zoldipem Midazolám (orálisan adott) Triazolam	Nem vizsgálták. A szedatívumokat/hypnoticumokat nagymértékben a CYP3A metabolizálja. A darunavir/ritonavir egyidejű alkalmazása nagymértékben növelheti ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációját. Ha a parenterális midazolámot alcsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavirral adják egyidejűleg, az nagymértékben növelheti ennek a benzodiazepinnek a koncentrációját. A parenterális midazolám és egyéb proteáz-	A darunavir és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alcsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő. Ha a parenterális midazolámot hatásfokozóval kiegészített darunavirral adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen

	inhibitorok egyidejű alkalmazásából származó adatok a midazolám plazmaszintjének esetleg 3-4-szeres növekedésére utalnak.	akkor, ha több mint egyetlen adag kerül beadásra. Az alacsony dózisú ritonavirral kiegészített darunavir triazolámmal vagy orális midazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített darunavir és dapoxetin együttdadása ellenjavallt.
UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozására, a fezoterodin vagy szolifenacin dózisének csökkentésére lehet szükség.

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

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A darunavir ritonavirral kombinációban nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban néhány betegen szédülést jelentettek a darunavir/alacsony dózisú ritonavir kombinációt tartalmazó kezelések során, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek

megítélésekor (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások táblázatos listája

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

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

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

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

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

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés

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

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

Anyagcsere-paraméterek

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

Vázizomrendszeri rendellenességek

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

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

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma

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

Vérzés hemofília betegeknel

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

Gyermekek és serdülők

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

- 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta kétszer darunavir tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 21, antiretrovirális kezelésben már részesült, 3 -< 6 éves és 10 kg-tól < 20 kg-ig (10 részvevő 15 kg-tól < 20 kg-ig) testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket, aki naponta kétszer darunavir belsőleges szuszpenziót kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban.
- 12, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, 12 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 40 kg testtömegű, HIV-1 fertőzött gyermeket és serdülőt, aki naponta egyszer darunavir tablettát kapott alacsony dózisú ritonavirrel és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 5.1 pont).

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

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy C vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

In vitro antivirális aktivitás

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

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

Rezisztencia

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

Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek klinikai vizsgálati adatai (TITAN-vizsgálat és POWER 1-, 2- és 3-, valamint a DNET 1- és 2-vizsgálatok összesített analízise) azt mutatták, hogy a darunavir és az alacsony dózisi ritonavir együttadására adott virológiai válasz csökkent, ha a kiinduláskor 3 vagy több darunavir rezisztenciával összefüggő mutáció (Resistance-Associated Mutation – RAM) (V111I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V és L89V) volt jelen, vagy ha ezek a mutációk a kezelés alatt alakultak ki.

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

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

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

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

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

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

^b IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) listák

Kereszt-rezisztencia

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

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

Klinikai eredmények

Felnőtt betegek

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült felnőttek vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a Darunavir Krka d.d. 400 mg és 800 mg tableta alkalmazási előírásában.

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

A darunavir/ritonavir (naponta 2 × 600 mg/100 mg) kombináció hatásosságának bizonyítéka az antiretrovirális kezelésben már részesült betegeken a III. fázisú TITAN-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, de lopinavirt még nem kapott betegek 96. heti analíziséen, a III fázisú ODIN-vizsgálatban résztvevő, antiretrovirális kezelésben már részesült, darunavir rezisztenciával összefüggő mutációk nélküli, 48. heti analíziséen és a IIb fázisú POWER 1- és 2-vizsgálatokban résztvevő magas PI rezisztenciájú antiretrovirális kezelésben már részesült betegek 96. heti adatainak analízisein alapul.

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

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

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

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk

^b A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c NC = F

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

Az **ODIN** egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi egyszeri adagolású 800 mg/100 mg darunavir/ritonavirt hasonlítják össze a napi kétszeri adagolású 600 mg/100 mg darunavir/ritonavirrel antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött betegeken, akiket genotípus rezisztencia vizsgálatral szűrték, és nem mutattak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (pl. V111I, N32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) és HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml-t szűrték. A hatásossági elemzés a 48-hetes kezelés alapján történt (lásd alábbi táblázat). Mindkét karon optimalizált háttér-kezelést alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
Eredmények	darunavir/ritonavir naponta 1 × 800 mg/100 mg + OBR N=294	darunavir/ritonavir naponta 2 × 600 mg/100 mg + OBR N=296	Kezelési differencia (az eltérés 95%-os CI-je)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS (kópia/ml) kiindulási érték			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+sejt szám kiindulási értéke (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)
HIV-1 törzssel Típus B			
Típus AE	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)

Típus C	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0, 12,6)
Egyéb ^c	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6, 13,7)
	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0, -5,3)
átlagos CD4+sejtszám változása a kiindulási értékhez képest (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján

^c Törzsek A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX

^d Az átlagok különbsége

^e LOCF imputáció (Last Observation Carried Forward imputation) (az utolsó megfigyelési adat további bevétele)

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

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

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

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

A POWER 1 és POWER 2 vizsgálat összesített adatai						
	48. hét			96. hét		
Kimenetel	darunavir/ ritonavir naponta 2×600 mg/ 100 mg n=131	Kontroll n=124	Kezelési differencia	darunavir/ ritonavir naponta 2×600 mg/ 100 mg n=131	Kontroll n=124	Kezelési differencia
HIV RNS <50 kópia/ml ^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
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 83,9; 153,4) ^c

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b Az utolsó megfigyelési adat további bevétele.

^c 95%-os konfidencia intervallumok

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

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

A kiindulási genotípus vagy fenotípus és a virológiai kimenetel

A kiindulási genotípusról és a darunavir FC-ről (az érzékenység eltolódása a referenciához

viszonyítva) kimutatták, hogy az a virológiai kimenetel prediktív faktora.

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

Válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml a 24. héten) %, n/N	A mutációk száma kiinduláskor ^a				Kiindulási DRV FC ^b			
	Összes tartomány	0-2	3	≥ 4	Összes tartomány	≤ 10	10-40	> 40
Összes beteg	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/111
ENF-et nem használó/már használt betegek ^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
ENF-et először használó betegek ^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 A mutációk száma a darunavir/ritonavir iránti csökkent válasszal összefüggésbe hozható mutációkat tartalmazó listáról (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vagy M, T74P, L76V, I84V vagy L89V)

^b az EC₅₀-értékben bekövetkező változás

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

^d „ENF-naiv betegek” azok a betegek, akik először használtak ENF-et

Gyermekek és serdülők

Az antiretrovirális kezelésben még nem részesült 12 év és betöltött 18. életév közötti gyermekekre és serdülőkre vonatkozó klinikai vizsgálati eredményeket lásd a Darunavir Krka d.d. 400 mg és 800 mg tableta alkalmazási előírásában.

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

A **DELPHI** egy nyílt, II. fázisú vizsgálat, melyben a darunavir és az alacsony dózisu ritonavir kombináció farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékelték 80, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzött, 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők. Ezek a betegek naponta kétszer darunavir/ritonavir kombinációt kaptak egyéb antiretrovirális szerekkel (lásd 4.2 pont, testtömeg szerinti adagolási ajánlások). A virológiai válasz a kiindulási értékhez képest legalább 1 log₁₀ HIV RNS plazma vírusterhelés-csökkenésként definiálták.

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

DELPHI	
48. heti eredmények	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest ^b	147

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

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

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

Antiretrovirális kezelésben már részesült 3-<6 éves gyermekek

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

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

^a A TLOVR algoritmusnak megfelelő imputációk.

^b NC=F

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

Terhesség és a szülést követő időszak

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A darunavir farmakokinetikai tulajdonságait ritonavirrel együttadva egészséges, felnőtt önkénteseken, valamint HIV-1 fertőzött betegeken vizsgálták. A darunavir expozíciója magasabb volt a HIV-1 fertőzött betegeken, mint az egészséges személyeken. A HIV-1 fertőzött betegeken az egészséges személyekhez viszonyított magasabb darunavir-expozíció a HIV-1 fertőzött betegekben magasabb α_1 -glikoproteinnal (AAG) szintekkel magyarázható, amely a darunavir magasabb plazma AAG kötődéséhez, és ezáltal magasabb plazma-koncentrációkhoz vezet.

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

Felszívódás

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

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

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

Eloszlás

A darunavir kb. 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1 -glikoproteinsavhoz kötődik.

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A ritonavirrel kombinált darunavir farmakokinetikája 74, már kezelésben részesült 6 év és betöltött 18. életév közötti és legalább 20 kg testtömegű gyermekek és serdülők azt mutatta, hogy a naponta kétszer alkalmazott darunavir/ritonavir testtömeg-alapú adagok a naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir kombinációt kapó felnőttekhez hasonló darunavir-expozíciót eredményeztek (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

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

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

Idősek

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

Nem

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

Veseelégtelenség

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

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

Májelégtelenség

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

Terhesség és a szülés követő időszak

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

Az összes darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes rezsim részeként, naponta kétszer 600 mg/100 mg darunavir/ritonavir alkalmazása után, a terhesség második trimesztéré, a terhesség harmadik trimesztéré, valamint a szülést követő időszak alatt.			
Az összes darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag $\pm$ SD)	A terhesség második trimesztéré (n=12) ^a	A terhesség harmadik trimesztéré (n=12)	Postpartum (6-12. hét) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC _{12h} , ng.óra/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
C _{min} , ng/ml ^b	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

^a n=11 az AUC_{12h} esetén

^b Kivéve a mennyiségi kimutathatóság alsó határa alatti C_{min} -értékeket, n=10 postpartum esetén

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

^a n=12 a postpartum, n=15 a második trimeszter és n=14 a harmadik trimeszter esetén

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitást tapasztaltak a sárgatestek és az implantátumok számának csökkenése mellett. Egyéb vonatkozásban a darunavir napi 1000 mg/kg-os adagja és az ajánlott humán terápiás dózis alatti (0,5-szeres AUC) expozíció nem befolyásolta sem a párázást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken ritonavirrel kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az emberben ajánlott terápiás dózis. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában illetve ritonavirrel együttadva az utódok átmeneti súlycsökkenését okozta elválasztás előtt, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a Moro reflexet tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a túlélés a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. Darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal

patkányokon emelkedett mortalitást és néhány állatban convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett hasonló adagok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban jelentősen magasabb volt, mint a felnőtt patkányokban. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatokban a gyógyszert metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitásokat fiatal patkányokon nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri adagban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén. Az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt a felnőtt patkányoknál megfigyelttel.

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

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

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz

Krospovidon

Hidroxipropilcellulóz

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

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

Magnézium-sztearát (E470b)

Bevonat:

Poli(vinil-alkohol)

Makrogol

Titán-dioxid (E171)

Talkum (E553b)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Az első felbontást követő tárolási körülményeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

Nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. január 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

ANNEX II

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYEB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

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

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/001 30 filmtabletta
EU/1/17/1248/002 60 filmtabletta
EU/1/17/1248/003 90 filmtabletta
EU/1/17/1248/004 180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazása.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

KRKA

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/001 30 filmtabletta
EU/1/17/1248/002 60 filmtabletta
EU/1/17/1248/003 90 filmtabletta
EU/1/17/1248/004 180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazása.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/005 30 filmtabletta
EU/1/17/1248/006 60 filmtabletta
EU/1/17/1248/007 90 filmtabletta
EU/1/17/1248/008 180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

180 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

KRKA

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/005 30 filmtabletta
EU/1/17/1248/006 60 filmtabletta
EU/1/17/1248/007 90 filmtabletta
EU/1/17/1248/008 180 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLTOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/009 30 filmtabletta

EU/1/17/1248/010 90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PO
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta

darunavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLTOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1248/009 30 filmtabletta
EU/1/17/1248/010 90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta

darunavir

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka d.d.?

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

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

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

2. Tudnivalók a Darunavir Krka d.d. szedése előtt

Ne szedje a Darunavir Krka d.d.-t

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

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

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

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

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

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

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

Önre.

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Darunavir Krka d.d.

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

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

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

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

- *Fenobarbital, fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)
- *Dexametazon* (kortikoszteroid)
- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

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

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

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

- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazolt csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)

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

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

A Darunavir Krka d.d. egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Terhesség és szoptatás

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka d.d.-t?

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

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

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

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

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

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

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

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

A Darunavir Krka d.d.-t minden nap vegye be, és mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel és étellel együtt. A Darunavir Krka d.d. kobicisztát vagy ritonavir és ételnélkül nem hat megfelelően. A Darunavir Krka d.d. és a kobicisztát vagy ritonavir bevitelét megelőző 30 percben étkeznie kell, vagy pár falatot magához kell vennie. Bármilyen étellel bevehető. Akkor se hagyja abba a Darunavir Krka d.d. és kobicisztát vagy ritonavir szedését, ha jobban érzi magát, előbb beszéljen orvosával.

Útmutatások felnőttek részére

- Vegyen be két darab 400 milligrammos vagy egy darab 800 milligrammos tablettát ugyanabban az időben, naponta egyszer, minden nap.
- A Darunavir Krka d.d.-t mindig 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt vegye be.
- A Darunavir Krka d.d.-t étellel együtt vegye be.
- A tablettákat folyadékkal, pl. vízzel vagy tejjel vegye be.
- A Darunavir Krka d.d.-vel és kobicisztáttal vagy ritonavirrel kombinációban használt más HIV-ellenes gyógyszereit a kezelőorvosa által ajánlottaknak megfelelően szedje.

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

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

Az adag vagy:

- 800 milligramm Darunavir Krka d.d. (2 tabletta 400 milligrammos Darunavir Krka d.d. vagy 1 tabletta 800 milligrammos Darunavir Krka d.d.) 150 milligramm kobicisztáttal vagy 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer.
VAGY
- 600 milligramm Darunavir Krka d.d. (1 tabletta 600 milligrammos Darunavir Krka d.d.) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta kétszer.

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

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirrel együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban nem kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

- A Darunavir Krka d.d. általános adagja naponta egyszer 800 milligramm (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 mg kobicisztáttal együtt.

Az adag a több mint 40 kg testtömegű, olyan 3 éves és idősebb gyermekeknél ritonavirrel együtt, és 12 éves és idősebb gyermekeknél kobicisztáttal együtt, akik antiretrovirális kezelést korábban kaptak (az Ön gyermekének kezelőorvosa határozza meg).

Az adag az alábbiak valamelyike:

- naponta egyszer 800 milligramm Darunavir Krka d.d. (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta) 100 mg ritonavirrel vagy 150 mg kobicisztáttal együtt bevéve.
VAGY
- naponta kétszer 600 milligramm Darunavir Krka d.d. (1 db 600 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta) 100 mg ritonavirrel együtt bevéve.

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

Ajánlások a 3 éves és idősebb ritonavirt kapó, és a 12 éves és idősebb kobicisztátot kapó, több mint 40 kg testtömegű gyermekek részére

- Azonos időben, minden nap, naponta egyszer vegyen be 800 milligramm Darunavir Krka d.d.-t (2 db 400 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta vagy 1 db 800 milligrammos Darunavir Krka d.d. tabletta)

- A Darunavir Krka d.d.-t mindig 100 milligramm ritonavirrel vagy 150 mg kobicisztáttal együtt vegye be.
- A Darunavir Krka d.d.-t étellel együtt vegye be.
- Folyadékkal, mint víz vagy tej, nyelje le a tablettákat.
- A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszereit kezelőorvosa ajánlásának megfelelően szedje a Darunavir Krka d.d.-val és ritonavirrel vagy kobicisztáttal együtt.

Ha az előírtnál több Darunavir Krka d.d.-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Darunavir Krka d.d.-t

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

Ha a Darunavir Krka d.d. és a ritonavir vagy kobicisztát bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevitelét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag Darunavir Krka d.d.-t és ritonavirt vagy kobicisztátot kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevitelét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag Darunavir Krka d.d.-t és ritonavirt vagy kobicisztátot.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a Darunavir Krka d.d. szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél

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

Bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepes fokú. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen

kezelőorvosával, ha bőrkiütés jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit vagy esetleg abba kell-e hagynia a Darunavir Krka d.d. szedését.

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

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

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Darunavir Krka d.d.?

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

Milyen a Darunavir Krka d.d. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmtabletta (tabletta):

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

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmtabletta (tabletta):

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

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

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

Nem feltétlenül minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 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 - FARMAL 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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA 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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmtabletta darunavir

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Darunavir Krka d.d.?

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

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

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

2. Tudnivalók a Darunavir Krka d.d. szedése előtt

Ne szedje a Darunavir Krka d.d.-t

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

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

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

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

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

Forduljon kezelőorvosához a kezelése ELŐTT és ALATT

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

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

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Darunavir Krka d.d.

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

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

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

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

- *Fenobarbital*, *fenitoin* (epilepsziás rohamok megelőzésére)
- *Dexametazon* (kortikoszteroid)

- *Efavirenz* (HIV-fertőzés)
- *Rifapentin, rifabutin* (bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- *Szakinavir* (HIV-fertőzés).

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

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

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

- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak)
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére)
- *Klaritromicin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, pozakonazol, klotrimazol* (gombás fertőzések kezelésére). Vorikonazolt csak orvosi értékelés/mérlegelés után szabad bevenni.
- *Rifabutin* (bakteriális fertőzések ellen)
- *Szildenafil, vardenafil, tadalafil* (merevedési zavar vagy a kisvérköri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére)
- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (depresszió és szorongás kezelésére)

- *Maravirok* (HIV-fertőzés kezelésére)
- *Metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére)
- *Karbamazepin, klonazepám* (görcsök megelőzésére vagy bizonyos típusú idegi fájdalmak kezelésére)
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére)
- *Boszentán* (a kisvérkőri [a tüdők érrendszerében kialakult] magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiroon, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, injekcióként alkalmazott midazolám, zoldipem* (nyugtatók)
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére)

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

A Darunavir Krka d.d. egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Terhesség és szoptatás

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell szedni a Darunavir Krka d.d.-t?

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

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

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

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

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

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

Az adag vagy:

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

VAGY

- 800 milligramm Darunavir Krka d.d. (2 tablettá 400 milligrammos Darunavir Krka d.d.vagy 1 tablettá 800 milligrammos Darunavir Krka d.d.) 100 milligramm ritonavirrel együtt naponta egyszer. A Darunavir Krka d.d. 400 milligrammos és 800 milligrammos tablettákat csak a napi

egyszeri 800 milligrammos adagolási séma esetén szabad alkalmazni.

Beszélje meg kezelőorvosával melyik adag a megfelelő az Ön számára.

Útmutatások felnőttek részére

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

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

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

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

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

^a ritonavir felsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

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

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

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

Napi kétszeri adagolás

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

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

Napi egyszeri adagolás

Testtömeg	Egy darunavir adag	Egy ritonavir ^a adag
15 és 30 kilogramm között	600 milligramm	100 milligramm
30 és 40 kilogramm között	675 milligramm	100 milligramm

40 kilogramm felett	800 milligramm	100 milligramm
---------------------	----------------	----------------

^a ritonavir belsőleges oldat: 80 milligramm milliliterenként

Útmutatások gyermekek részére

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

Ha az előírtnál több Darunavir Krka d.d.-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Darunavir Krka d.d.-t

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

Ha a Darunavir Krka d.d. és a ritonavir bevétele után hányna

Ha Ön a gyógyszer bevétele után **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag Darunavir Krka d.d.-t és ritonavirt kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevétele után követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag Darunavir Krka d.d.-t és ritonavirt.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba a Darunavir Krka d.d. szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél

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

hányinger, hányás, étvágy elvesztése vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés jobb oldalon, a bordák alatt.

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

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

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

- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

Ritka mellékhatások (1000 betegből legalább 1 beteget érinthet)

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

Néhány mellékhatás a Darunavir Krka d.d.-val azonos csoportba tartozó HIV-ellenes gyógyszerekre

jellemző, ezek a következők:

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Felbontás utáni felhasználhatósági idő: 3 hónap

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Darunavir Krka d.d.?

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

Milyen a Darunavir Krka d.d. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

Nem feltétlenül minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

*** Forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

Gyártók:

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 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

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA 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)

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Krka Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt