

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety
Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tablet obsahuje 400 mg darunaviru.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tablet obsahuje 800 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety:

Žltasto hnedé, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným znakom S1 na jednej strane. Rozmer tablety: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety:

Hnedasto červené, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným znakom S3 na jednej strane. Rozmer tablety: 20 x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Darunavir Krka d.d. podávaný súbežne s nízkou dávkou ritonaviru je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu pacientov s infekciou vyvolanou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

Darunavir Krka d.d. podávaný súbežne s kobicistátom je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) (pozri časť 4.2).

Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zabezpečenie vhodného režimu dávkovania pri liečbe infekcie HIV-1 u dospelých a pediatrických pacientov od 3 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí:

- neboli predtým liečení antiretrovírusovou liečbou (ART) (pozri časť 4.2).
- boli predtým liečení ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM, z angl. darunavir-resistance associated mutations) a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ $\geq$ 100 buniek x 10⁶/L. Pri rozhodovaní o začatí liečby darunavirom u pacientov, ktorí už boli predtým liečení ART, by malo vyšetrenie genotypu usmerniť použitie darunaviru (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Po začatí liečby darunavirom treba pacientov poučiť, aby nemenili dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa poradili so svojím lekárom.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne kontraindikácie a odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je účinok liečiva posilnený ritonavikom alebo kobicistátom (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Dávkovanie

Darunavir sa vždy musí podávať perorálne v kombinácii s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje jeho farmakokinetiku, a v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Z toho dôvodu je pred začatím liečby darunavirom a ritonavikom potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru, podľa toho, čo je náležité. Kobicistát nie je indikovaný na užívanie dvakrát denne ani na použitie v pediatrickej populácii vo veku menej ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

Tento liek je dostupný len vo forme filmom obalených tabliet a preto nie je vhodný pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, napríklad malé deti. Pre použitie u týchto pacientov sa má skontrolovať dostupnosť vhodnejších liekových foriem s obsahom darunaviru.

Dospelí pacienti predtým neliečení ART

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne užívaných súčasne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne.

Dospelí pacienti predtým liečení ART

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov liečených ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ $\geq$ 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovanie 800 mg jedenkrát denne súčasne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne.
- V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, je odporúčané dávkovanie 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

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

Pediatrickí pacienti (vo veku 3 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg) predtým neliečení ART

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom alebo 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom (u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších). Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s darunavirom.

Pediatrickí pacienti predtým liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg)

U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s darunavirom.

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ $\geq$ 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovací režim 800 mg jedenkrát denne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne s jedlom alebo 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom (u dospievajúcich

pacientov vo veku 12 rokov a starších. Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s darunavirom.

- V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, je odporúčaný režim dávkovania opísaný v Súhrne charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

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

Odporúčanie pri vynechaní dávky

V prípade, že pacient zabudne užiť dávku darunaviru a/alebo kobicistátu alebo ritonaviru užívanú jedenkrát denne, treba ho poučiť, že do 12 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, že má užiť predpísanú dávku darunaviru a kobicistátu alebo ritonaviru s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby užívania uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Toto usmernenie vyplynulo z biologického polčasu darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 24 hodín.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka darunaviru s ritonavírom sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užívania lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku darunaviru s ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má darunavir používať v tejto vekovej skupine so zvýšenou opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje v pečevom systéme. U pacientov s ľahkou (Childova-Pughova Trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova Trieda B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má darunavir podávať so zvýšenou opatnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa darunavir nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova Trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania darunaviru/ritonaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov.

Kobicistát inhibuje tubulárnu sekréciu kreatinínu a môže spôsobiť mierne zvýšenie sérového kreatinínu a mierny pokles klírensu kreatinínu. Použitie klírensu kreatinínu za účelom odhadu kapacity renálneho vylučovania môže byť preto zavádzajúce. Z toho dôvodu sa kobicistát na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak si niektorá súčasne užívaná látka vyžaduje úpravu dávkovania v závislosti od klírensu kreatinínu: napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir disoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu) alebo adefovir dipovoxil.

Informácie o kobicistáte si prečítajte v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Pediatrická populácia

Darunavir Krka d.d. sa nemá používať u detí

- mladších ako 3 roky z dôvodu bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.3), alebo
- s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože dávka pre túto populáciu nebola stanovená na dostatočnom počte pacientov (pozri časť 5.1).

Darunavir Krka d.d. užívaný s kobicistátom sa nemá používať u detí vo veku 3 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, pretože dávka kobicistátu pre túto populáciu nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3).

Pre odporučené dávkovanie u detí, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

Gravidita a obdobie po pôrode

Počas gravidity a po pôrode nie je potrebná úprava dávky darunaviru/ritonaviru. Darunavir/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevyší potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba darunavirom/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby darunavirom/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť darunavir/ritonavir.

Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali darunavir s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru do 30 minút po jedle. Druh jedla neovplyvňuje expozíciu darunaviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova Trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súčasná liečba niektorým z nasledujúcich liekov z dôvodu očakávaného poklesu plazmatických koncentrácií darunaviru, ritonaviru a kobicistátu a potenciálnej straty terapeutického účinku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený ritonavirom alebo kobicistátom:

- Liek s kombináciou lopinaviru/ritonaviru (pozri časť 4.5).
- Silné induktory CYP3A, rifampicin a rastlinné prípravky obsahujúce výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Očakáva sa, že súbežné podávanie zníži plazmatické koncentrácie darunaviru, ritonaviru a kobicistátu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený kobicistátom, nie prípady, kedy je posilnený ritonavirom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavirom. Súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A je kontraindikované, pretože tieto môžu znížiť expozíciu kobicistátu a darunaviru a spôsobiť stratu terapeutického účinku. Silné induktory CYP3A zahŕňajú napr. karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Darunavir posilnený ritonavirom alebo kobicistátom inhibuje elimináciu liečiv, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na CYP3A, čo vedie k zvýšenej expozícii súčasne užívaného lieku. Z toho dôvodu je súčasná liečba takými liekmi, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi účinkami, kontraindikovaná (relevantné pre darunavir posilnený ritonavirom alebo kobicistátom). Medzi tieto liečivá patria napr.:

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- námel'ové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- elbasvir/grazoprevir

- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

Darunavir sa musí vždy podávať perorálne s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby darunavirom si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru.

Zvyšovanie dávky ritonaviru oproti odporúčaniam v časti 4.2 významnejšie neovplyvňuje koncentrácie darunaviru. Neodporúča sa meniť dávku kobicistátu alebo ritonaviru.

Darunavir sa viaže prevažne na α_1 -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto nemôže byť vylúčené, že lieky, ktoré sa vysoko viažu na α_1 -kyslý glykoproteín, môžu byť vytiesnené z väzby na tento proteín (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

Darunavir užívaný v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne u pacientov liečených ART sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo s hladinou HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kópií/ml alebo počtom buniek CD4⁺ ≤ 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.2). V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (OBR) ako ≥ 2 NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Darunavir sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

Gravidita

Darunavir/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín C_{min} okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba darunavirom/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby darunavirom/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní darunaviru u pacientov vo veku 65 rokov a starších, pri podávaní darunaviru starším pacientom je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohli sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo (< 0,1 %) bola hlásená lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonov syndróm a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba darunavirom sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofiliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí boli liečení darunavirom/ritonaviirom spolu s raltegraviirom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali darunavir/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez darunaviru (pozri časť 4.8).

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. Darunavir sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

Hepatotoxicita

Počas užívania darunaviru bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s darunavirom/ritonaviirom. Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane závažných a potenciálne smrteľných hepatických nežiadúcich reakcií. V prípade súčasnej antivirovej liečby hepatitídy B alebo C, sa obráťte na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby darunavirom užívaným v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní aj počas liečby. U pacientov so základným ochorením pečene - chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zvážiť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby darunavirom užívaným v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru.

Ak sa vyskytnú alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečenejých enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltáčka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich darunavir užívaný v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru, treba okamžite zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť darunaviru nestanovovala, preto je darunavir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa darunavir musí používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania darunaviru/ritonaviru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Kobicistát znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Treba to vziať do úvahy, ak sa darunavir s kobicistátom podáva pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa na úpravu dávok súčasne užívaných liekov (pozri časť 4.2 a SPC kobicistátu).

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje postačujúce na určenie, či súbežné použitie tenofoviru disoproxil a kobicistátu súvisí s vyšším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir disoproxil bez kobicistátu.

Pacienti s hemofiliou

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Niektorí autori naznačili možnosť kauzálnej súvislosti, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikov upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby začať liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Liekové interakcie

Niektoré štúdie interakcií sa uskutočnili s darunavirom v nižších dávkach ako sú odporúčané. Účinky na súbežne podávané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti. Pre úplnú informáciu o liekových interakciách pozri časť 4.5.

Liek na zlepšenie farmakokinetiky a súčasne užívané lieky

Darunavir má rôzne interakčné profile v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavikom alebo kobicistátom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu a silných induktorov CYP3A je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) a súbežné použitie so slabými a stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Súbežné použitie darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistátu s lopinavirom/ritonavikom, rifampicínom a rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný, *Hypericum perforatum*, je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát nemá žiadny indukujúci vplyv na enzýmy alebo transportné proteíny (pozri časť 4.5). Pri zmene lieku zlepšujúceho farmakokinetiku z ritonaviru na kobicistát sa počas prvých dvoch týždňov liečby darunavirom/kobicistátom vyžaduje opatrnosť, obzvlášť ak boli počas užívania ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetiky titrované alebo upravené dávky akýchkoľvek súčasne podávaných liekov. V týchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky súčasne podávaného lieku.

Efavirenz v kombinácii s posilneným darunavirom môže viesť k zníženiu C_{min} darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom, treba použiť dávkovací režim darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety (pozri časť 4.5).

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp; pozri časti 4.3 a 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčný profil darunaviru sa môže líšiť v závislosti od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Odporúčania dané pre súbežné použitie darunaviru a iných liekov sa môžu preto líšiť v závislosti od toho, či je darunavir posilnený ritonavikom alebo kobicistátom (pozri časti 4.3 a 4.4). Vyžaduje sa tiež opatrnosť na začiatku liečby, ak došlo ku zmene lieku na zlepšenie farmakokinetiky z ritonaviru na kobicistát (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (ritonavir ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)

Darunavir a ritonavir sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a ritonaviru, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín a následne darunaviru a vedie k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, ktoré sú kontraindikované, zahŕňajú napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný a lopinavir.

Súbežné použitie darunaviru a ritonaviru s inými liekmi, ktoré inhibujú CYP3A, môže znížiť klírens darunaviru a ritonaviru a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa neodporúča a vyžaduje opatrnosť. Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií (napr. indinavir, azolové antimykotiká ako klotrimazol).

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (kobicistát ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)

Darunavir a kobicistát sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, a preto môže súbežné použitie s induktormi CYP3A viesť k subterapeutickým plazmatickým expozíciám darunaviru. Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavikom: súbežné

použitie darunaviru/kobicistátu s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. ľubovník bodkovaný, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné použitie darunaviru/kobicistátu so slabými až stredne silnými induktormi CYP3A (napr. efavirenz, etravirín, nevirapín, flutikazón a bosentan) sa neodporúča (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Na súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa vzťahujú rovnaké odporúčania, nezávisle od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časť vyššie).

Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavírom

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týchto liekov, čo by mohlo zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a viesť k nežiaducim účinkom.

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie kombinovať s liekmi, ktorých metabolizmus výrazne závisí od CYP3A, a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Celkový účinok na zlepšenie farmakokinetiky ritonavírom viedol približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z tohto dôvodu sa darunavir môže používať len v kombinácii s liekom, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2).

Klinická štúdia s viacerými liekmi, ktoré sú metabolizované cytochrómami CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 dokázala nárast aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibíciu aktivity CYP2D6 v prítomnosti darunaviru/ritonaviru, čo sa môže pripisovať prítomnosti nízkej dávky ritonaviru. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenon, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Napriek tomu, že sa účinok na CYP2C8 sledoval iba *in vitro*, súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov predovšetkým metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 (napríklad paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Ritonavir inhibuje transportérov P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súbežné použitie so substrátmi týchto transportérov môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín (napr. dabigatran etexilát, digoxín, statíny a bosentan; pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným kobicistátom

Odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom s ohľadom na substráty CYP3A4, CYP2D6, P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 sú adekvátne aj pre darunavir posilnený kobicistátom (pozri kontraindikácie a odporúčania uvedené v časti vyššie). Kobicistát 150 mg podávaný s 800 mg darunaviru jedenkrát denne zlepšuje farmakokinetické parametre darunaviru porovnateľným spôsobom ako ritonavir (pozri časť 5.2).

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Tabuľka interakcií

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Niekoľko interakčných štúdií (v tabuľke nižšie sú označené #) sa uskutočnilo s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s inými režimami dávkovania (pozri časť 4.2 Dávkovanie). Účinky na súčasne užívané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť indikované klinické sledovanie bezpečnosti.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom. Interakčné štúdie uvedené v tabuľke sa neuskutočnili s darunavirom posilneným kobicistátom. Odporúčania sú rovnaké, ak sa neuvádza inak. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Interakcie medzi darunavirom/ritonavírom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovirovými liekmi sú uvedené v tabuľkách nižšie. Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametre je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického pomeru v rámci ($\leftrightarrow$), 80-125 % rozpätia, pod ním ($\downarrow$) alebo nad ním ($\uparrow$) (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)).

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádza konkrétny liek na zlepšenie farmakokinetiky, keď sa odporúčania líšia. V prípade, že sú odporúčania rovnaké pre darunavir súčasne užívaný s nízkou dávkou ritonaviru alebo s kobicistátom, používa sa označenie „posilnený darunavir“.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s darunavirom, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

INTERAKCIE A ODPORÚČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súbežnom podávaní
ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV		
<i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Posilnený darunavir a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Posilnený darunavir a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<i>Nukleo(z)tídové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC $\downarrow$ 9% didanozín C_{min} ND didanozín C_{max} $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$	Posilnený darunavir a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití posilneného darunaviru s jedlom.

	darunavir C_{max} ↔	
Tenofovir disoproxil 245mg jedenkrát denne	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky tenofoviru disoproxilu, pozri časť 4.4.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofoviru alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s posilneným darunavirom.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s posilneným darunavirom nepredpokladajú žiadne liekové interakcie	Posilnený darunavir sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky emtricitabínu alebo lamivudínu, pozri časť 4.4.
Nenukleo(z)tídové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz v dôsledku CYP3A inhibície) (↓ darunavir v dôsledku CYP3A indukcie)	Pri súbežnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity na centrálny nervový systém spojené so zvýšenou expozíciou efavirenu. Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C_{min} darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom/ritonavírom, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37% etravirín C_{min} ↓ 49% etravirín C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky. Súbežné podávanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Nevirapín 200 mg dvakrát denne	nevirapín AUC ↑ 27% nevirapín C_{min} ↑ 47% nevirapín C_{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrácie	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.

	sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)	Súbežné podávanie darunaviru užívaného súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne	rilpivirín AUC ↑ 130% rilpivirín C _{min} ↑ 178% rilpivirín C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Posilnený darunavir a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.
HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nižšej dávky ritonaviru†		
Atazanavir 300 mg jedenkrát denne	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného užívania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).
Indinavir 800 mg dvakrát denne	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.	Pri intolerancii súbežného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v	Neodporúča sa kombinovať darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

	kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.	
HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné použitie posilneného darunaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] na základe neštandardizovaných veľkostí dávky	
CCR5 ANTAGONISTY		
Maravirok 150 mg dvakrát denne	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129% koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti	Keď sa maravirok podáva s posilneným darunavirom, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.
ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANESTETIKÁ		
Alfentanil	Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný posilneným darunavirom	Súbežné použitie s posilneným darunavirom môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
LIEKY PROTI ANGÍNE ANTIARYTMIKÁ		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón Amiodarón Bepidil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a posilneného darunaviru sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a amiodarónu, bepidilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61% digoxín C _{min} ND digoxín C _{max} ↑ 29%	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení posilneným darunavirom užívajú digoxín,

	(↑digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57% klaritromycín C _{min} ↑ 174% klaritromycín C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Pri podávaní s darunavirom/ritonavirovom neboli zistiteľné koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s posilneným darunavirom. Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulancia, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Užívanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulancií sa neodporúča.
Dabigatran Tikagrelor	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie s posilneným darunavirom môže viesť k značnému zvýšeniu expozície dabigatranu alebo tikagreloru.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a dabigatranu alebo tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a posilneného darunaviru môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s posilneným darunavirom sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).
ANTI KONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami. Užívanie týchto liekov s darunavirom/kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Karbamazepín 200 mg twice daily	karbamazepín AUC ↑ 45% karbamazepín C _{min} ↑ 54% karbamazepín C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15%	Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov

	darunavir C_{max} ↔	spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25% až 50%, ak sa podáva s darunavirom/ritonavírom. Užívanie karbamazepínu s darunavirom súbežne podávaným s kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru a klonazepamu sa odporúča klinické monitorovanie
ANTIDEPRESÍVA		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	paroxetín AUC ↓ 39% paroxetín C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s posilným darunavirom, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu posilneným darunavirom, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.
Sertralín 50 mg jedenkrát denne	sertralín AUC ↓ 49% sertralín C_{min} ↓ 49% sertralín C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔	
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Na rozdiel od týchto údajov s darunavirom/ritonavírom, darunavir/kobicistát môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto antidepresív (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A). Súbežné použitie posilneného darunaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Keď sa tieto antidepresíva podávajú s posilneným darunavirom, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín	Neskúmalo sa. Na základe teoretických úvah sa očakáva, že darunavir užívaný s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	Odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich darunavir spolu s kobicistátom. (netýka sa darunaviru užívaného spolu s ritonavírom)
ANTIEMETIKÁ		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilneného darunaviru je kontraindikované.
ANTIMYKOTIKÁ		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450) Koncentrácia vorikonazolu sa môže zvýšiť	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s posilneným darunavirom, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie

	alebo znížiť, keď sa podáva súbežne s darunavirom užívaným spolu s kobicistátom. (inhibícia enzýmov CYP450)	vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Posilnený darunavir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
ANTIURETIKÁ		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a posilneného darunaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebná liečba posilneným darunavirom, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s posilneným darunavirom kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
ANTIMALARIKÁ		
Artemether/lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinín AUC ↓ 18% dihydroartemisinín C _{min} ↔ dihydroartemisinín C _{max} ↓ 18% lumefantrín AUC ↑ 175% lumefantrín C _{min} ↑ 126% lumefantrín C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinácia posilneného darunaviru a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatrnosťou.
ANTITUBERKULOTIKÁ		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania virologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečeňových reakcií.	Kombinácia rifapentínu a posilneného darunaviru sa neodporúča. Súbežné podávanie rifampicínu a posilneného darunaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin	rifabutin AUC** ↑ 55%	U pacientov užívajúcich kombináciu s darunavirom súbežne s ritonavírom

150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin $C_{min}^{**} \uparrow$ ND rifabutin $C_{max}^{**} \leftrightarrow$ darunavir AUC $\uparrow$ 53% darunavir $C_{min} \uparrow$ 68% darunavir $C_{max} \uparrow$ 39% ** súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit) Štúdia interakcií preukázala porovnateľnú dennú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s darunavirom/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C_{max} zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii. (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa darunavir užívaný spolu s 100 mg ritonavíru podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.	je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunaviru/ritonavíru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky darunaviru/ritonavíru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku znížiť o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň. Súbežné podávanie darunaviru užívaného s kobicistátom a rifabutinom sa neodporúča.
ANTINEOPLASTIKÁ		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní týchto liekov a posilneného darunaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súbežnom použití posilneného darunaviru a jedného z týchto liekov proti rakovine je potrebná opatnosť.
Everolimus Irinotekan		Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a posilneného darunaviru sa neodporúča.
ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapiénom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risperidón Tioridazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s posilneným darunavirom.
Lurazidón Pimozid Sertindol		Súbežné podávanie posilneného darunaviru a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

<i>β-BLOKÁTORY</i>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zväžiť zníženie dávky beta blokátora.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Neskúmalo sa. Môže sa očakávať, že posilnený darunavir bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s posilneným darunavirom, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
<i>KORTIKOSTEROIDY</i>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdii, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užívali flutikazón. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe. Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s posilneným darunavirom, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie posilneného darunaviru a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky. Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zväžiť alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatnosťou, ak sa užíva spolu s posilneným darunavirom.
<i>ANTIENDOTELÍNY</i>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo liečiva zlepšujúceho jeho farmakokinetiku. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu. Súbežné podávanie darunaviru užívaného s kobicistátom a bosentanu sa neodporúča.
<i>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</i>		
<i>Proteázové inhibítory NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Posilnený darunavir môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie posilneného darunaviru s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže	Súbežné podávanie posilneného

	posilnený darunavir zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	darunaviru a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
RASTLINNÉ LIEČIVÁ		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že Ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP450)	Posilnený darunavir sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva Ľubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozícia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania Ľubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukčný účinok môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby Ľubovníkom bodkovaným.
INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa budú podávať súbežne s posilneným darunavirom. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rabdomyolýzy. Súbežné použitie posilneného darunaviru s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 fold atorvastatín C _{min} ↑ 5.5-10 fold atorvastatín C _{max} ↑ ≈2 fold # darunavir/ritonavir atorvastatín AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatín C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatín C _{min} ND ^Ω ^Ω s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81% [¶] pravastatín C _{min} ND pravastatín C _{max} ↑ 63% [¶] u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti..
Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatín C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavir rosuvastatín AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatín C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatín C _{min} ND [§] [§] s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY		

Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnený darunavir zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTAGONISTY H₂-RECEPTOROV		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Posilnený darunavir a inhibitory H ₂ -receptora sa môžu užívať bez úpravy dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov. Súbežné použitie everolimu a posilneného darunaviru sa neodporúča.
INHALAČNÉ BETA-AGONISTY		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDOCH		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% darunavir/kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	Na začiatku užívania spolu s posilneným darunavirom nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak úprava dávky metadonu môže byť potrebná pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg/ 16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorphine C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% naloxón AUC ↔ naloxón C _{min} ND naloxón C _{max} ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s posilneným darunavirom, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnený darunavir zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.
ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV		
Drospirenón Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)	drospirenón AUC ↑ 58 % ^e drospirenón C _{min} ND ^e drospirenón C _{max} ↑ 15 % ^e etinylestradiol AUC ↓ 30 % ^e	Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli možnej hyperkaliémii

Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol C _{min} ND ^ε etinylestradiol C _{max} ↓ 14 % ^ε ^ε s darunavirom/kobicistátom etinylestradiol AUC ↓ 44% ^β etinylestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinylestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretisterón AUC ↓ 14% ^β noretisterón C _{min} ↓ 30% ^β noretisterón C _{max} ↔ ^β ^β s darunavirom/ritonavirovom	Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s posilneným darunavirom sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
ANTAGONISTY OPIOIDOV		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a naloxegolu je kontraindikované.
FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdií skúmajúcej interakcie# sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a posilneného darunaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s posilneným darunavirom je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie posilneného darunaviru a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.
Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil	Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sildenafilu alebo tadalafilu. (inhibícia CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie posilneného darunaviru a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné podávanie tadalafilu s posilneným darunavirom neodporúča.
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Posilnený darunavir je možné súčasne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
Buspirón Klorazepát	Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s týmito

Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem	CYP3A. Súbežné použitie s posilneným darunavirom môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácií týchto liekov.	sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zvážiť zníženie dávky sedatív/hypnotík.
Midazolam (perorálny) Triazolam	Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilneným darunavirom, môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilneným darunavirom, má sa tak uskutočniť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečuje dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračného útlmu a/alebo predĺženého útlmu. Treba zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka. Súbežné použitie posilneného darunaviru a triazolamu alebo perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
LIEČBA PREDČASNEJ EJAKULÁCIE		
Dapoxetín	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a dapoxetínu je kontraindikované.
UROLOGIKÁ		
Fesoterodín Solifenacín	Neskúmalo sa.	Používajte s opatrnosťou. Monitorujte nežiaduce reakcie fesoterodínu alebo solifenacínu, môže byť potrebné zníženie dávky fesoterodínu alebo solifenacínu.

Štúdie sa uskutočnili s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s iným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2 Dávkovanie).

† Účinnosť a bezpečnosť používania darunaviru so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča

‡ Štúdia sa uskutočnili s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vo všeobecnosti, keď sa rozhoduje o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, treba vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

S darunavirom sa nevykonali žiadne primerané ani dobre kontrolované štúdie o vplyve na graviditu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak prínos liečby prevyší možné riziká.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časť 5.2), čo sa môže spájať so zvýšeným rizikom zlyhania liečby a zvýšeným rizikom prenosu HIV na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba darunavirom/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby darunavirom/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu. Matky majú byť poučené, aby za žiadnych okolností nedojčili počas liečby Darunavirom Krka d.d. kvôli možnosti prenosu HIV a možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru na fertilitu u ľudí. V štúdiách na potkanoch nemal darunavir vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Darunavir spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby darunavirom užívaným s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru vyskytli závraty. Na túto možnosť je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (N=2 613 predtým liečených pacientov, ktorí začali liečbu s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % pacientov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňa. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopénia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených pacientov, u ktorých liečba darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

Počas klinickej štúdie fázy III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistátom (N = 313 doposiaľ neliečených a predtým liečených pacientov), 66,5 % osôb zaznamenalo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Liečba trvala priemerne 58,4 týždňa. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli diarea (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežiaduce reakcie sú diabetes melitus, precitlivenosť (na liek), imunoreštitučný zápalový syndróm, vyrážka a vracanie.

Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavírom v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Kategória frekvencie	
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté	trombocytopenia, neutropénia, anémia, leukopénia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Porucha imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia,
menej časté	hypercholesterolémia, hyperlipidémia
	dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH (laktát dehydrogenázy) v krvi
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnie
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neorganizované sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageúzia, porucha rytmu spánkovej fázy
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval na EKG, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté uncommon	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea

<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, abdominálna distenzia, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, pigmentácia nechrov
zriedkavé	DRSS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znížený renálny klírens kreatinínu
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/kobicistátom u dospelých pacientov

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
--	-------------------

Kategória frekvencie	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
časté	precitlivenosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diareja, nauzea
časté	vracanie, bolesti brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária
zriedkavé	lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami*, Stevensov-Johnsonov syndróm*
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únavu
menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

* tieto nežiaduce reakcie na liek neboli hlásené v klinických štúdiách s darunavirom/kobicistátom, ale zaznamenali sa pri liečbe darunavirom/ritonavirom a možno ich očakávať aj s darunavirom/kobicistátom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4. V štúdii s jednou skupinou, ktorá skúmala darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii

s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne a s iným antiretrovirotikami, 2,2 % pacientov ukončilo liečbu kvôli vyrážke.

Počas programu klinického vývoja raltegraviru sa u predtým liečených pacientov častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na kauzalitu, pri režimoch obsahujúcich darunavir/ritonavir + raltegravir v porovnaní s režimami obsahujúcimi darunavir/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez darunaviru/ritonaviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom, sa vyskytla v podobnej miere. Expozícii prispôsobené miery vyrážky (všetky príčiny) boli 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientorokov a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientorokov. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy

Počas liečby inhibítormi proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Krvácanie u pacientov s hemofiliou

U pacientov s hemofiliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti darunaviru s ritonavírom u detí a dospelých je založené na analýze 48-týždňových údajov o bezpečnosti z troch klinických štúdií fázy II. Boli hodnotené nasledovné populácie pacientov (pozri časť 5.1):

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do < 6 rokov a s hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali darunavir perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto detí a dospelých podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

Bezpečnosť darunaviru s kobicistátom u pediatrických pacientov sa hodnotila u dospelých vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v klinickej štúdií GS-US-216-0128 (predtým liečení, virologicky suprimovaní pacienti, N = 7). Analýzy bezpečnosti

tejto štúdie u dospelých nezistili nové riziká týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom darunaviru a kobicistátu u dospelých.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Spomedzi 1 968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a s liečbou súvisiaceho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním darunavirom užívaným s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania darunavirom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania darunavirom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta.

Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii liečiva z cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirová na systémové použitie, proteázové inhibítory, ATC kód: J05AE10

Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ($K_D 4,5 \times 10^{-12} M$). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbu zrelej infekčnej vírusovej častice.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru HIV-1 primárnych izolátov zo skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty EC_{50} sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 $\mu mol/l$ do > 100 $\mu mol/l$.

Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho (> 3 roky). Vysektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vysektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Údaje z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART (štúdia *TITAN* a zlúčená analýza štúdií *POWER* 1, 2 a 3 a štúdií *DUET* 1 a 2) preukázali, že virologická odpoveď na darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru bola znížená, keď boli na začiatku prítomné 3 a viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) alebo keď sa tieto mutácie vyvinuli počas liečby.

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny v EC_{50} (FC) darunaviru súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou $FC \leq 10$ sú citlivé; izoláty s $FC > 10$ až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s $FC > 40$ sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou darunaviru/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, u ktorých sa vyskytlo spontánne virologické zlyhanie, ktoré boli citlivé na tipranavir na začiatku, zostali vo veľkej väčšine prípadov citlivé na tipranavir po liečbe.

Najnižšie miery rozvoja rezistencie vírusu HIV sú pozorované u pacientov predtým neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom v kombinácii s inou ART.

Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Dvakrát denne N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Spontánne	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie ^b v závere liečby, n/N				
Príznaky (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými fenotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22

indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzurovaný algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, okrem *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kópií/ml)

^b zoznamy IAS-USA

Nízke miery rozvoja rezistencie vírusu HIV-1 boli pozorované u pacientov doposiaľ neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom/kobicistátom jedenkrát denne v kombinácii s inou ART, a u pacientov predtým liečených ART bez RAM voči darunaviru, ktorí dostávali darunavir/kobicistát v kombinácii s inou ART. Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a rezistenciu voči PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiu GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Week 48		
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/cobicistat 800/150 mg jedenkrát denne N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/cobicistat 800/150 mg jedenkrát denne N=18
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a údajmi o genotype, u ktorých sa vyvinuli mutácie b v závere liečby, n/N		
Primárne (významné) mutácie PI	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a údajmi o fenotype, ktoré poukazujú na rezistenciu na PI v závere liečby, 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
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

a Virologické zlyhanie bolo definované ako: nikdy nepotlačené: potvrdené zníženie HIV-1 RNA < 1 log₁₀ oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópií/ml v 8. týždni; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópií/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA na ≥ 400 kópií/ml alebo potvrdený nárast > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z najnižšieho bodu; ukončenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri poslednej návšteve

b zoznamy IAS-USA

c V GS-US-216-130 nebol úvodný fenotyp dostupný.

Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3 309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

V štúdiu *ARTEMIS* sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými PI. V štúdiu GS-US-216-130 sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými HIV PI.

Klinické výsledky

Vplyv kobicistátu na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa hodnotil v štúdiu fázy I u zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg so 150 mg kobicistátu alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Farmakokinetické parametre darunaviru boli v ustálenom stave porovnateľné, keď bol posilnený kobicistátom alebo ritonavírom. Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Dospelí pacienti

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne u doposiaľ neliečených pacientov a u pacientov predtým liečených ART

GS-US-216-130 je otvorená štúdia fázy III s jednou skupinou, ktorá hodnotila farmakokinetiku, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť darunaviru s kobicistátom u 313 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 (295 doposiaľ neliečených pacientov a 18 predtým liečených pacientov). Títo pacienti dostávali darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval 2 aktívne NRTI.

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru a skriningové vyšetrenie plazmatickej HIV-1 RNA bolo ≥ 1000 kópií/ml. Tabuľka nižšie uvádza údaje o účinnosti z analýzy v 48. týždni štúdie GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Výsledky v 48. týždni	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/cobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/cobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=18	Všetci pacienti darunavir/cobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
priemerná zmena v HIV-1 RNA log oproti východiskovej hodnote (log ₁₀ kópií/ml)	-3,0	-2,39	-2,97
Priemerná zmena v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ^b	+174	+102	+170

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR

^b Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART

Dôkaz účinnosti darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne je založený na analýze 192-týždňových údajov z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy III ARTEMIS u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení antiretrovírusovou liečbou v porovnaní s darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne s lopinavirom/ritonavírom 800/200 mg denne (užívané dvakrát denne, alebo jedenkrát denne). Obe ramená používali fixný základný režim, ktorý pozostával z tenofoviru disoproxil fumarátu 300 mg jedenkrát denne a emtricitabinu 200 mg jedenkrát denne.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie ARTEMIS:

ARTEMIS		
	Týždeň 48 ^a	Týždeň 96 ^b

Outcomes	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^c Všetci pacienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
S východiskovou HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
S východiskovou HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
S východiskovým počtom buniek CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
S východiskovým počtom buniek CD4+ ≥ 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
medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

^a Údaje založené na analýzach v 48. týždni

^b Údaje založené na analýzach v 96. týždni

^c Imputácie na základe algoritmu TLOVR

^d Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

^e Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V 48-týždňovej analýze sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavir, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) a u pacientov sledovaných v protokole (OP, z angl. On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov 96-týždňovej liečby v štúdiu ARTEMIS. Tieto výsledky boli zachované do 192. týždňa liečby v štúdiu ARTEMIS.

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaéhoj so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov predtým liečených ART

ODIN je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne a darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skríningové vyšetrenie genotypu rezistencie nepreukázalo RAM voči darunaviru (t.j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skríningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe skupiny použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)

	N=294		
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-21,6; 13,7)
Iné ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; 5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR

^b Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

^c Kmene A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, a CRF06_CPX

^d Rozdiel stredných hodnôt

^e Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s darunavirom/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne sa nemá používať u tých pacientov liečených ART, ktorí majú jednu alebo viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10⁶/L (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART

DIONE je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne spolu s inými antiretrovirovými látkami. Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log₁₀ oproti východiskovej hodnote.

DIONE	
Výsledky v 48. týždni	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote ^b	14
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti	221

východiskovej hodnoteb	
≥ 1,0 log10 pokles vírusového zaťaženia v plazme oproti východiskovej hodnote	100%

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V otvorenej štúdii fázy II/III GS-US-216-0128 sa hodnotila účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika darunaviru 800 mg a kobicistátu 150 mg (podávané ako samostatné tablety) a najmenej 2 NRTI u 7 dospelých predtým liečených virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Pacienti boli na stabilnom antiretrovírusovom režime (najmenej 3 mesiace), ktorý pozostával z darunaviru podávaného s ritonavírom v kombinácii s dvoma NRTI. Pacienti prešli z ritonaviru na kobicistát 150 mg jedenkrát denne a pokračovali s darunavírom (N = 7) a dvoma NRTI.

Virologický výsledok u dospelých s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou v 48. týždni	
GS-US-216-0128	
Výsledok v 48. týždni	Darunavir/kobicistát + najmenej 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa FDA Snapshot Approach	85,7 % (6)
Medián percentuálnej zmeny CD4+ oproti východiskovej hodnote ^a	-6,1 %
Medián zmeny počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ^a	-342 buniek/mm ³

^a Bez imputácie (pozorované údaje).

Pre ďalšie výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov liečených ART a pediatrických pacientov, pozri Súhrn charakteristických vlastností liekov Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety.

Gravidita a obdobie po pôrode

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne) v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdii s 36 gravidnými ženami (18 v každej skupine) počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Virologická odpoveď sa udržala počas trvania štúdie v oboch skupinách. U detí narodených 31 pacientkám, ktoré zotrvali na antivirotickej liečbe až do pôrodu, sa nevyskytol prenos z matky na dieťa. Nevyskytli sa žiadne nové klinicky významné zistenia týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti darunaviru/ritonaviru u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s kobicistátom alebo s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozíciu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií α₁-kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

Darunavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A. Kobicistát a ritonavir inhibujú CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

Informácie o farmakokinetických vlastnostiach kobicistátu si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Absorpcia

Darunavir sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Pri podávaní v kombinácii s ritonavírom v nízkej dávke sa maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru obyčajne dosiahnu v priebehu 2,5 - 4 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Po jednorazovom perorálnom podaní darunaviru v dávke 600 mg v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne sa systémová expozícia voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo nízkej dávky ritonaviru nižšia ako pri užívaní lieku s jedlom. Z toho dôvodu sa tablety darunaviru musia užívať spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozíciu voči darunaviru.

Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru $88,1 \pm 59,0$ l (stredný $\pm$ SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na $131 \pm 49,9$ l (stredný $\pm$ SD).

Biotransformácia

In vitro štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdii skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym ^{14}C zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

Eliminácia

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym ^{14}C sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivita nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatricka populácia

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky darunaviru/ritonaviru podávané v závislosti od hmotnosti, mali za následok expozíciu darunaviru porovnateľnú s expozíciou u dospelých pacientov užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na hmotnosti viedlo k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART, ukázala, že dávka darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne viedla k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne. Z toho dôvodu sa rovnaké dávkovanie jedenkrát denne môže použiť u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10⁶/L (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od hmotnosti viedli k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Farmakokinetické modelovanie a simulácia expozície darunaviru u pediatrických pacientov vo veku 3 až < 18 rokov navyše potvrdili expozície darunaviru, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách a umožnili určenie dávkovania darunaviru/ritonaviru jedenkrát denne v závislosti na hmotnosti u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 15 kg, ktorí buď predtým nedostávali liečbu ART alebo u predtým liečených pediatrických pacientov bez DRV-RAM* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10⁶/L (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru 800 mg podávaného súbežne s kobicistátom 150 mg u pediatrických pacientov sa skúmala u 7 dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v štúdiu GS-US-216-0128. Geometrický priemer expozície u dospievajúcich (AUC_{τ}) bol pri darunavire podobný a pri kobicistáte sa zvýšil o 19 % v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali darunavir v dávke 800 mg spolu s kobicistátom v dávke 150 mg v štúdiu GS-US-216-0130. Rozdiel pozorovaný pri kobicistáte sa nepovažoval za klinicky významný.

	Dospelí v štúdiu GS-US-216-0130, 24. týždeň (Referencia)^a Priemer (% CV) GLSM	Dospievajúci v štúdiu GS-US-216-0128, 10. deň (Test)^b Priemer (% CV) GLSM	Pomer GLSM (90 % CI) (Test/Referencia)
N	60 ^c	7	
Farmakokinetický parameter DRV			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^c	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79 – 1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83 – 1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34 – 1,48)
Farmakokinetický parameter COBI			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95 – 1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00 – 1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51 – 3,22)

- ^a Intenzívne farmakokinetické údaje z 24. týždňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.
- ^b Intenzívne farmakokinetické údaje z 10. dňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.
- ^c N = 59 pre AUC_{tau} a C_{tau}.
- ^d V štúdií GS-US-216-0128 sa na účely odhadu AUC_{tau} a C_{tau} použila koncentrácia pred podaním dávky (0 hodín) ako náhrada koncentrácie pri 24 hodinách.
- ^e N = 57 resp. N = 5 pre GLSM C_{tau} v štúdií GS-US-216-0130 resp. v štúdií GS-US-216-0128.

Starší ľudia

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov (n = 12, vek □□65 rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

Pohlavie

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

Porucha funkcie obličiek

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s ¹⁴C rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme. Aj keď sa podávanie darunaviru nasledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 - 60 ml/min, n=20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdií s opakovaným podaním lieku darunavir užívaný s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s miernou (Childova-Pughova trieda A, n=8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n=8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba darunavir užívať so zvýšenou opatnosťou. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia celkovému darunaviru a ritonaviru po užití darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne nižšia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. V prípade neviazaného (t.j. aktívneho) darunaviru však boli farmakokinetické parametre menej znížené počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode z dôvodu zvýšenia neviazanej frakcie darunaviru počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode			
Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=12) ^a	Tretí trimester gravidity (n=12)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 pre AUC_{12h}

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode			
Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=17)	Tretí trimester gravidity (n=15)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru o 28 %, 26 % a 26 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 33 %, 31 % a 30 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 29 %, 32 % a 50 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru. U žien dostávajúcich darunavir/kobicistát počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 67 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín C_{min} okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistátu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistátu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode			
Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=7)	Tretí trimester gravidity (n=6)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozícia kobicistátu bola počas gravidity nižšia, čo potenciálne vedie k zníženému posilneniu darunaviru. Počas druhého trimestra gravidity boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistátu o 50 %, 63 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas tretieho trimestra gravidity boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistátu o 27 %, 49 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na zvieratách so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myší, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavircom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myší, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém,

koagulačný systém, pečeň a štítna žľaza. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov súvisiacich s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečenných enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórných potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnej žľazy a k zvýšeniu incidencie ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórných potkanov) v porovnaní so samotným darunavírom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporúčané dávky.

V štúdií na potkanoch bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1000 mg/kg/deň a pri expozícii (AUC - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myši dostávajúcich darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie počtu mláďat, ktoré sa prejavilo úľakovou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečivu u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórných potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s kŕčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórných potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

Darunavir s nízkou dávkou ritonavíru sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečenných enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpal v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myši alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa považujú za obmedzené z hľadiska významnosti pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo elimináciu hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myši (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia). Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myši *in vivo*.

6. FARMAKOKINETICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Hydroxypropylcelulóza
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Silikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza; oxid kremičitý, koloidný, bezvodý)
Stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety:

Poly(vinylalkohol)
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Oxid železitý, žltý (E172) – len pre 400 mg filmom obalené tablety
Oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávať pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

Pre podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

400 mg filmom obalené tablety:

Fľaša (HDPE), detský bezpečnostný PP uzáver s vysúšadlom:

- 30 tabliet: 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami
- 60 tabliet: 2 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami
- 90 tabliet: 3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami
- 180 tabliet: 6 fliaš s 30 filmom obalenými tabletami.

800 mg filmom obalené tablety:

Fľaša (HDPE), PP uzáver odolný voči otvoreniu deťmi s vysúšadlom:

- 30 tabliet: 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami
- 90 tabliet: 3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

400 mg filmom obalené tablety:

30 film-coated tablets: EU/1/17/1248/001

60 film-coated tablets: EU/1/17/1248/002

90 film-coated tablets: EU/1/17/1248/003

180 film-coated tablets: EU/1/17/1248/004

800 mg filmom obalené tablety:

30 film-coated tablets: EU/1/17/1248/009

90 film-coated tablets: EU/1/17/1248/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tablet obsahuje 600 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Oranžovo hnedé bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazenou značkou S2 na jednej strane. Rozmer tabliet: 19,5 x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Darunavir Krka d.d. podávaný súbežne s nízkou dávkou ritonaviru je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu pacientov s infekciou vyvolanou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) (pozri časť 4.2).

Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety sa môžu použiť na zabezpečenie vhodného režimu dávkovania (pozri časť 4.2):

- Pri liečbe infekcie HIV-1 u dospelých pacientov predtým liečených antiretrovírusovou liečbou (ART), vrátane tých s intenzívnou predchádzajúcou liečbou.
- Pri liečbe infekcie HIV-1 u detí a dospievajúcich od 3 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg.

Pri rozhodovaní o začatí liečby darunavirom užívaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné dôkladne zvážiť liekovú anamnézu jednotlivého pacienta a schémy mutácií súvisiace s rôznymi agensami. Používanie darunaviru má byť odvodené od geno- a fenotypizácie (ak sú dostupné) a liečebnej anamnézy (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Po začatí liečby darunavirom treba pacientov poučiť, aby nemenili dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa poradili so svojim lekárom.

Dávkovanie

Darunavir sa vždy musí podávať perorálne s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý posilňuje jeho farmakokinetiku, a v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Z toho dôvodu je pred začatím liečby darunavirom potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obalené tablety sa nesmú žuť alebo drviť. Táto sila nie je vhodná pre dávkovanie nižšie ako 600 mg. Nie je možné dávkovať všetky pediatrické dávky týmto liekom. Dostupné sú iné sily tabliet a iné liekové formy darunaviru.

Dospelí pacienti liečení ART

Odporúčaný režim dávkovania je 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. Darunavir Krka d.d. 600 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 600 mg dvakrát denne.

Dospelí pacienti predtým neliečení ART

Odporúčené dávkovanie u pacientov predtým neliečených ART nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety.

Pediatrickí pacienti (vo veku 3 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg) predtým neliečení ART

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom.

Pediatrickí pacienti predtým liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg)

Dávka darunaviru a ritonaviru u pediatrických pacientov odvodená od ich hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie.

Odporúčaná dávka tabliet darunaviru a ritonaviru^a na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)	
Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (jedenkrát denne s jedlom)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne

^a ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

Pediatrickí pacienti liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg)

Zvyčajne sa odporúča darunavir dvakrát denne súčasne s ritonavírom a s jedlom.

Dávkovanie darunaviru a ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10⁶/L.

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

U pediatrických pacientov je odporúčaná dávka darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru odvodená od hmotnosti a nesmie presiahnuť odporúčanú dávku pre dospelých (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne).

Odporúčaná dávka darunaviru a ritonaviru^a na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)		
Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (jedenkrát denne s jedlom)	Dávka (dvakrát denne s jedlom)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne	375 mg darunavir /50 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunavir /100 mg ritonavir jedenkrát denne	450 mg darunavir /60 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 40 kg	800 mg darunavir /100 mg ritonavir jedenkrát denne	600 mg darunavir /100 mg ritonavir dvakrát denne

^a ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

U pediatrických pacientov predtým liečených ART sa odporúča testovanie genotypu HIV. Ak testovanie genotypu HIV nie je k dispozícii, dávkovanie darunaviru/ritonaviru jedenkrát denne sa odporúča u pediatrických pacientov, ktorí predtým neužívali HIV proteázové inhibítory, a dávkovanie dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí predtým užívali HIV proteázové inhibítory.

Odporúčanie pri vynechaní dávky

V prípade, že pacient zabudne užiť dávku darunaviru a/alebo ritonaviru do 6 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 6 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Toto usmernenie vyplynulo z 15 hodinového biologického polčasu darunaviru v prítomnosti ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 12 hodín.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka darunaviru s ritonavírom sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku darunaviru s ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má darunavir používať v tejto vekovej skupine so zvýšenou opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje v pečňovom systéme. U pacientov s ľahkou (Childova-Pughova Trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova Trieda B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má darunavir podávať so zvýšenou opatnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa darunavir nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova Trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Darunavir/ritonavir sa nemá používať u detí s hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože dávka pre túto populáciu nebola stanovená na dostatočnom počte pacientov (pozri časť 5.1). Darunavir/ritonavir sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dávkovací režim darunaviru a ritonaviru závislý na hmotnosti je uvedený v tabuľkách vyššie.

Gravidita a obdobie po pôrode

Počas gravidity a po pôrode nie je potrebná úprava dávky darunaviru/ritonaviru. Darunavir/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali darunavir s nízkou dávkou ritonaviru do 30 minút po jedle. Druh jedla neovplyvňuje expozíciu darunaviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Použitie u pacientov s ťažkou (Childova-Pughova Trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súbežné podávanie rifampicínu a darunaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie rastlinných prípravkov obsahujúcich výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a liečiv, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrožujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria napr.:

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

Darunavir sa musí vždy podávať perorálne s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru na posilnenie farmakokinetiky a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby darunavirom si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

Zvyšovanie dávkovania ritonaviru oproti odporúčaniam v časti 4.2 významnejšie neovplyvňuje koncentrácie darunaviru. Neodporúča sa meniť dávku ritonaviru.

Darunavir sa viaže prevažne na α_1 -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto nemôže byť vylúčené, že lieky, ktoré sa vysoko viažu na α_1 -kyslý glykoproteín, môžu byť vytesnené z väzby na tento proteín (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

Darunavir užívaný v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne u pacientov liečených ART sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo s hladinou HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kópií/ml alebo počtom buniek CD4+ < 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.2). V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (OBR) ako ≥ 2 NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Darunavir sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

Gravidita

Darunavir/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní darunaviru u pacientov vo veku 65 rokov a starších, pri podávaní darunaviru starším pacientom je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohli sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo (< 0,1 %) bola hlásená lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonov syndróm a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba darunavirom sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofíliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí boli liečení darunavirom/ritonaviirom spolu s raltegravirom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali darunavir/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez darunaviru (pozri časť 4.8).

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. Darunavir sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

Hepatotoxicita

Počas užívania darunaviru bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s darunavirom/ritonaviirom. Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby darunavirom/ritonaviirom sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní aj počas liečby. U pacientov so základným ochorením pečene - chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zväziť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby darunavirom/ritonaviirom.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečeneových enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich darunavir/ritonavir, treba okamžite zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť darunaviru nestanovovala, preto je darunavir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa darunavir musí používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania darunaviru/ritonaviru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s hemofiliou

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Niektorí autori naznačili možnosť kauzálnej súvislosti, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikov upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a alebo s dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obvyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby začať liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Liekové interakcie

Niektoré štúdie interakcií sa uskutočnili s darunavirom v nižších dávkach ako sú odporúčané. Účinky súčasne podávaných liekov môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti. Pre úplnú informáciu o liekových interakciách pozri časť 4.5.

Efavirenz v kombinácii s posilneným darunavirom jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C_{min} darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.5).

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp; pozri časti 4.3 a 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonaviirom

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týchto liekov, čo by mohlo zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a viesť k nežiaducim účinkom.

Súbežné podávanie darunaviru posilneného liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie kombinovať s liekmi, ktorých metabolizmus výrazne závisí od CYP3A, a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3). Celkový účinok na zlepšenie farmakokinetiky ritonaviirom viedol približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonaviirom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z toho dôvodu sa darunavir môže používať len v kombinácii s liekom, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru (pozri časť 5.2).

Klinická štúdia s viacerými liekmi, ktoré sú metabolizované cytochrómami CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 dokázala nárast aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibíciu aktivity CYP2D6 v prítomnosti darunaviru/ritonaviru, čo sa môže pripisovať prítomnosti nízkej dávky ritonaviru. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenon, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Napriek tomu, že sa účinok na CYP2C8 sledoval iba *in vitro*, súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov predovšetkým metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 (napríklad paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Ritonavir inhibuje transportéry P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súbežné použitie so substrátmi týchto transportérov môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín (napr. dabigatran etexilát, digoxín, statíny a bosentan; pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru/ritonaviru

Darunavir a ritonavir sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a ritonaviru, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, lopinavir). Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru v kombinácii s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A môže znížiť klírens darunaviru a ritonaviru a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru (napr. indinavir, azolové antimykotiká ako klotrimazol). Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi darunavirom/ritonavirovom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovirusovými liekmi sú uvedené v tabuľkách nižšie (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)). Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametri je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického priemeru, od ktorého je medzi ($\leftrightarrow$), pod ním ($\downarrow$) alebo nad ním ($\uparrow$) z rozpätia, ktoré je v rozsahu 80-125 % (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)).

Niekoľko štúdií interakcií (v tabuľke nižšie označené ako #) sa uskutočnili s nižšími ako odporúčanými dávkami darunaviru alebo s iným režimom dávkovania (pozri časť 4.2 Dávkovanie). Účinky súčasne podávaných liekov môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s darunavirom, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súbežnom podávaní
ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV		
Inhibítory prenosu reťazcov integrázou		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Použitím porovnania údajov zo skrzenej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Nukleo(z)ídové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC $\downarrow$ 9% didanozín C_{min} ND didanozín C_{max} $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ darunavir C_{max} $\leftrightarrow$	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití darunaviru/ritonaviru s jedlom.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne	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 v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow$ Tenofovir $\uparrow$	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovir alafenamidu

		je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s darunavir užívaným s nízkou dávkou ritonaviru nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.
Nenukleo(z)tidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz v dôsledku CYP3A inhibície) (↓ darunavir v dôsledku CYP3A indukcie)	Pri súbežnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity na centrálny nervový systém spojené so zvýšenou expozíciou efavirenu. Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C _{min} darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom/ritonavírom, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37% etravirín C _{min} ↓ 49% etravirín C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.
Nevirapín 200 mg dvakrát denne	nevirapín AUC ↑ 27% nevirapín C _{min} ↑ 47% nevirapín C _{max} ↑ 18% darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.
Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne	rilpivirín AUC ↑ 130% rilpivirín C _{min} ↑ 178% rilpivirín C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.
HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru†		
Atazanavir 300 mg jedenkrát denne	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.

	jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.	
Indinavir 800 mg dvakrát denne	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.	Pri intolerancii súbežného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.	Neodporúča sa kombinovať darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.
HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ na základe neštandardizovaných veľkostí dávky	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
CCR5 ANTAGONISTY		
Maravirok	maravirok AUC ↑ 305%	Keď sa maravirok podáva

150 mg dvakrát denne	maravirok C_{min} ND maravirok C_{max} ↑ 129% koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti	s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.
ANTAGONISTA $\alpha 1$-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANESTETIKÁ		
Alfentanil	Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru	Súbežné použitie s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmik. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmik a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné. Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Amiodarón Bepridil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín		
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61% digoxín C_{min} ND digoxín C_{max} ↑ 29% (↑ digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení darunavirom/ritonavirou užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne žiadateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57% klaritromycín C_{min} ↑ 174% klaritromycín C_{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↑ 1% # darunavir C_{max} ↓ 17% Pri podávaní s darunavirom/ritonavirou neboli zistené koncentrácie metabolitu 14-	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru. Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických

	OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	vlastností klaritromycínu.
ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie darunaviru a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulancia, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Užívanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulancií sa neodporúča.
Dabigatran Tikagrelor	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie s posilneným darunavirom môže viesť k značnému zvýšeniu expozície dabigatranu alebo tikagreloru.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a dabigatranu alebo tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).
ANTIKONVULZÍVA		
Fenobarbital Fenytoín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami.
Karbamazepín 200 mg twice daily	karbamazepín AUC ↑ 45% karbamazepín C _{min} ↑ 54% karbamazepín C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25% až 50%, ak sa podáva s darunavirom/ritonavírom.
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
ANTIDEPRESÍVA		
Paroxetín	paroxetín AUC ↓ 39%	Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s darunavirom užívaným s

20 mg jedenkrát denne	paroxetín C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralín AUC ↓ 49% sertralín C_{min} ↓ 49% sertralín C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔	nízkou dávkou ritonaviru, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum. Keď sa tieto antidepresíva podávajú s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
Sertralín 50 mg jedenkrát denne		
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	
ANTIEMETIKÁ		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilneného darunaviru je kontraindikované.
ANTIMYKOTIKÁ		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Darunavir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itraconazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itraconazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
ANTIURATIKÁ		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebné súbežné podávanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
ANTIMALARIKÁ		

Artemether/lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinín AUC ↓ 18% dihydroartemisinín C _{min} ↔ dihydroartemisinín C _{max} ↓ 18% lumefantrín AUC ↑ 175% lumefantrín C _{min} ↑ 126% lumefantrín C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinácia darunaviru a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.
---	--	---

ANTITUBERKULOTIKÁ

Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú signifikantné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania virologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečenej reakcií.	Kombinácia rifapentínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Súbežné podávanie rifampicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
--------------------------	---	--

Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin AUC ^{**} ↑ 55% rifabutin C _{min} ^{**} ↑ ND rifabutin C _{max} ^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% ^{**} súčet účinných zložiek rifabutinu (materský like + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) Štúdia interakcií preukázala porovnateľnú dennú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s darunavirom/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C _{max} zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii. (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa darunavir užívaný spolu s 100 mg ritonavírom podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.	U pacientov užívajúcich kombináciu s darunavirom súbežne užívaným s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunaviru/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky darunaviru/ritonaviru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.
---	---	---

ANTINEOPLASTIKÁ

Dasatinib	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir	Pri súbežnom podávaní týchto liekov
-----------	--	-------------------------------------

Nilotinib Vinblastín Vinkristín	zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súbežnom podávaní darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a jedného z týchto liekov proti rakvine je potrebná opatrnosť.
Everolimus Irinotekan		Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a darunaviru sa neodporúča.
ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapiňom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risperidón Tioridazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru.
Lurazidón Pimozid Sertindol		Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
β-BLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní darunaviru s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zvážiť zníženie dávky beta blokátora.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamíl	Neskúmalo sa. Môže sa očakávať, že darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdii, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli	Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A (môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie). Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi

	hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užívali flutikazónsúbežnom použití. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe. Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky. Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zväžiť alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou, ak sa užíva spolu s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.
ANTIENDOTELÍNY		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.
ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)		
Proteázové inhibítory NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže posilnený darunavir zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
RASTLINNÉ LIEČIVA		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. (indukcia CYP450)	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozícia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávať najmenej 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane

	budú podávať súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru. (inhibícia CYP3A)	rabdomyolýzy. Súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 fold atorvastatín C _{min} ↑ ≈5,5-10 fold atorvastatín C _{max} ↑ ≈2 fold #darunavir/ritonavir	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81% [¶] pravastatín C _{min} ND pravastatín C _{max} ↑ 63% [¶] u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti..
Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatín C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavikom	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnený darunavir zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTAGONISTY H₂-RECEPTOROV		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a inhibítormi H ₂ -receptora sa môže užívať bez úpravy dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov. Súbežné použitie everolimu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
INHALAČNÉ BETA-AGONISTY		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDoch		
Metadon	R(-) metadon AUC ↓ 16%	Na začiatku užívania spolu s

individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon C_{min} ↓ 15% R(-) metadon C_{max} ↓ 24% darunavir/kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	darunavirom/ritonavirom nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak zvýšené dávky metadonu môžu byť potrebné kvôli indukcii metabolizmu ritonavirom pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C_{min} ↔ buprenorphine C_{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C_{min} ↑ 71% norbuprenorfin C_{max} ↑ 36% naloxón AUC ↔ naloxón C_{min} ND naloxón C_{max} ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s darunavirom/ritonavirom, ale odporúča sa pozorne sledovanie príznakov intoxikácie opíátmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnený darunavir zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.
ANTI-KONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV		
Drospirenón Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne) Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	Neskúmalo sa s darunavirom/ritonavirom. etinylestradiol AUC ↓ 44% ^β etinylestradiol C_{min} ↓ 62% ^β etinylestradiol C_{max} ↓ 32% ^β noretisterón AUC ↓ 14% ^β noretisterón C_{min} ↓ 30% ^β noretisterón C_{max} ↔ ^β ^β s darunavirom/ritonavirom	Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii. Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s darunavirom a s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
ANTAGONISTY OPIOIDOV		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a naloxegolu je kontraindikované.
PHOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdií skúmajúcej interakcie# sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s darunavirom, užívaným s nízkou dávkou ritonaviru je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie darunaviru a nízkej dávky ritonaviru a sildenafilu, vardenafilu alebo

		tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.
Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil	Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sildenafilu alebo tadalafilu. (inhibícia CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné podávanie tadalafilu s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru neodporúča.
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru je možné súčasne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
Buspirón Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem Midazolam (perorálny) Triazolam	Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Súbežné použitie s darunavirom/ritonavirum môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácií týchto liekov. Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilneným darunavirom, môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Pri súbežnom podávaní darunaviru s týmito sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zvážiť zníženie dávky sedatív/hypnotík. Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, má sa tak uskutočniť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečuje dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračného útlmu a/alebo predĺženého útlmu. Treba zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka. Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu alebo perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
LIEČBA PREDČASNEJ EJAKULÁCIE		
Dapoxetín	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a dapoxetínu je

		kontraindikované.
UROLOGIKA		
Fesoterodín Solifenacín	Neskúmalo sa.	Používajte s opatrnosťou. Monitorujte nežiaduce reakcie fesoterodínu alebo solifenacínu, môže byť potrebné zníženie dávky fesoterodínu alebo solifenacínu.

Štúdie sa uskutočnili s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s iným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2

Dávkovanie).

† Účinnosť a bezpečnosť používania darunaviru so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča

‡ Štúdia sa uskutočnili s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vo všeobecnosti, keď sa rozhoduje o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, treba vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

S darunavirom sa nevykonali žiadne primerané ani dobre kontrolované štúdie o vplyve na graviditu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Darunavir užívaný s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak prínos liečby prevýši možné riziká.

Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu. Matky majú byť poučené, aby za žiadnych okolností nedojčili počas liečby Darunavirom Krka d.d. kvôli možnosti prenosu HIV a možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru na fertilitu u ľudí. V štúdiách na potkanoch nemal darunavir vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Darunavir spolu s ritonavírom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru vyskytli závraty. Na túto možnosť je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (N=2 613 predtým liečených pacientov, ktorí začali liečbu s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % pacientov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňa. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt

myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopénia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených pacientov, u ktorých liečba darunavirom/ritonavir 800/100 mg denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavir 800/100 mg v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Katégoria frekvencie	
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté	trombocytopénia, neutropénia, anémia, leukopénia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Porucha imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia
menej časté	dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH (laktát dehydrogenázy) v krvi
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neprirodzené sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia

zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha rytmu spánkovej fázy
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval na EKG, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté uncommon	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, abdominálna distenzia, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftóza stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, pigmentácia nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť,

	artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znížený renálny klírens kreatinínu
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4.

Počas programu klinického vývoja raltegraviru sa u predtým liečených pacientov častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na kauzalitu, pri režimoch obsahujúcich darunavir/ritonavir + raltegravir v porovnaní s režimami obsahujúcimi darunavir/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez darunaviru/ritonaviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom, sa vyskytla v podobnej miere. Expozícii prispôsobené miery vyrážky (všetky príčiny) boli 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientorokov a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientorokov. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy

Počas liečby inhibítormi proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase zahájenia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Krvácanie u pacientov s hemofiliou

U pacientov s hemofiliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti u detí a dospelajúcich je založené na analýze 48-týždňových údajov o bezpečnosti z troch klinických štúdií fázy II. Boli hodnotené nasledovné populácie pacientov (pozri časť 5.1):

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do < 6 rokov a s hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali darunavir perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto detí a dospelajúcich podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Spomedzi 1 968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a s liečbou súvisiaceho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním darunavirom užívaným s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania darunavirom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania darunavirom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta.

Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviaru na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii liečiva z cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, proteázové inhibítory, ATC kód: J05AE10

Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ($K_D 4,5 \times 10^{-12} M$). Selektívne

inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty EC_{50} sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 μ mol/l do > 100 μ mol/l.

Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho (> 3 roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Údaje z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART (štúdia *TITAN* a zlúčená analýza štúdií *POWER 1*, *2* a *3* a štúdií *DUET 1* a *2*) preukázali, že virologická odpoveď na darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru bola znížená, keď boli na začiatku prítomné 3 a viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) alebo keď sa tieto mutácie vyvinuli počas liečby.

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny v EC_{50} (FC) darunaviru súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou $FC \leq 10$ sú citlivé; izoláty s $FC > 10$ až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s $FC > 40$ sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou darunaviru/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, u ktorých sa vyskytlo spontánne virologické zlyhanie, ktoré boli citlivé na tipranavir na začiatku, zostali vo veľkej väčšine prípadov citlivé na tipranavir po liečbe.

Najnižšie miery rozvoja rezistencie vírusu HIV sú pozorované u pacientov predtým neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom v kombinácii s inou ART.

Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Dvakrát denne N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg Dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Spontánne	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie ^b v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými fenotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ne-VF cenzurovaný algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, okrem *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kópií/ml)

^b zoznamy IAS-USA

Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3 309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

V štúdiu *ARTEMIS* sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými PI.

Klinické výsledky

Dospelí pacienti

Výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov doposiaľ neliečených ART, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka d.d. 400 mg a 800 mg tablety.

Účinnosť darunaviru 600 mg dvakrát denne užívaného so 100 mg ritonaviru dvakrát denne u pacientov predtým liečených ART

Údaje o účinnosti kombinácie darunavir a ritonavir (600/100 mg dvakrát denne) u pacientov predtým liečených ART sú založené na analýze 96 týždňovej štúdie fázy III *TITAN* u pacientov predtým liečených ART, ktorí ešte neužívali lopinavir, na analýze 48 týždňovej štúdie fázy III *ODIN* u pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM a na analýze údajov z 96 týždňov trvajúcich štúdií fázy IIb *POWER 1* a *2* u pacientov predtým liečených ART s vysokou rezistenciou na PI.

TITAN je randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia fázy III porovnávajúca darunavir podávaný spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) verus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denne) u dospelých pacientov predtým liečených ART infikovaných HIV-1, ktorí ešte neužívali lopinavir. Obe skupiny používali optimalizovaný základný režim (OBR, z angl. Optimised Background Regimen), ktorý pozostával z minimálne 2 antiretrovirov (NRTI s alebo bez NNRTI).

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie *TITAN*.

TITAN

Výsledky	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne + OBR N=297	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR

^b Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

^c NC=F

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavikom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 400 a < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiu TITAN, pričom v 96. týždni malo 60,4 % pacientov v skupine s darunavirom/ritonavikom HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s 55,2 % pacientov v skupine s lopinavirom/ritonavikom [rozdiel: 5,2 %, 95 % CI (-2,8; 13,1)].

ODIN je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne adarunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skríningové vyšetrenie genotypu rezistencie nepreukázalo RAM voči darunaviru (t.j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skríningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe skupiny použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S klinickým HIV-1			
Typ B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Iné ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /L) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR

^b Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

^c Kmene A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, a CRF06_CPX

^d Rozdiel stredných hodnôt

^e Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne sa nemá používať u tých pacientov liečených ART, ktorí majú jednu alebo viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

POWER 1 a POWER 2 sú randomizované, kontrolované štúdie porovnávajúce darunavir užívaný spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s kontrolnou skupinou užívajúcou inhibitor proteáz vybraný skúšajúcim u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí predtým absolvovali viac ako jeden neúspešný liečebný režim zahŕňajúci inhibitor proteáz (PI). V oboch štúdiách bol použitý OBR zahŕňajúci aspoň 2 NRTI s enfuvirtidom (ENF) alebo bez neho.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo zlúčených štúdií **POWER 1** a **POWER 2**.

Spoločné údaje získané v štúdiách POWER 1 a POWER 2						
	48.týždeň			96.týždeň		
Výsledky	darunavir / ritonavir 600/100 mg dvakrát denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami	darunavir / ritonavir 600/100 mg dvakrát denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami
HIV RNA < 50 kópií/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
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ($\times 10^6/L$) ^b	103	7	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

^b Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward).

^c 95 % interval spoľahlivosti.

Analýza údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiách **POWER** preukázala zachovanú antiretrovirovú účinnosť a imunologický benefit.

Z 59 pacientov, ktorí reagovali na liečbu úplnou supresiou vírusu (< 50 kópií/ml) v 48. týždni, 47 pacientov (80 % respondérov na liečbu v 48. týždni) naďalej reagovalo na liečbu v 96. týždni.

Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok

Východiskový genotyp a FC darunaviru (zmena citlivosti vzhľadom k referenčnej hodnote) sa ukázal ako prediktívny faktor virologického výsledku.

Podiel (%) pacientov s odpoveďou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v týždni 24) na darunavir užívaný spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) u východiskového genotypu^a a východiskovej FC darunaviru pri užívaní enfuvirtidu (ENF): podľa analýz liečby štúdií POWER a DUET.

	Počet východiskových mutácií ^a	Východisková DRV FC ^b
--	---	----------------------------------

Odpoveď (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 24. týždni) %, n/N	Všetky rozpätia	0-2	3	≥ 4	Všetky rozpätia	≤ 10	10-40	> 40
Všetci pacienti	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENFc	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacienti s <i>de novo</i> ENFd	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 Počet mutácií zo zoznamu mutácií spojených so znížením odpovede na kombináciu darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V alebo L89V)

b násobná zmena v EC50

c "Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENF", t.j. pacienti, ktorí neužívali ENF alebo tí, ktorí ENF užívali, ale nie prvýkrát.

d "Pacienti s *de novo* ENF", t.j. pacienti, ktorí užívali ENF prvýkrát.

Pediatrickí pacienti

Výsledky klinických štúdií u pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov, ktorí neboli predtým liečení ART, nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku darunavir 400 mg a 800 mg tablety.

Pediatrickí pacienti od 6 do < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg predtým liečení ART

DELPHI je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg. Títo pacienti užívali darunavir/ritonavir dvakrát denne spolu s inými antiretrovirovými látkami (pre odporúčané dávkovanie v závislosti od hmotnosti pacienta pozri časť 4.2). Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log₁₀ oproti východiskovej hodnote.

V tejto štúdii bolo pacientom so zvýšeným rizikom prerušenia liečby z dôvodu intolerancie perorálneho roztoku ritonaviru (napr. averzia voči chuti) umožnené prejsť na užívanie kapsúl. Zo 44 pacientov užívajúcich perorálny roztok ritonaviru 27 prešlo na užívanie 100 mg kapsúl a prekročilo dávku ritonaviru odvodenú od hmotnosti bez zmien v sledovanej bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky po 48. týždni	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a	47.5% (38)
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ^b	147

a Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

b Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

Podľa cenzurovaného TLOVR algoritmu pre nevírologické zlyhanie u 24 (30,0 %) pacientov došlo k virologickému zlyhaniu, z nich u 17 (21,3 %) pacientov sa objavil rebound fenomén a 7 (8,8 %) pacientov neodpovedalo na liečbu.

Pediatrickí pacienti vo veku 3 až < 6 rokov predtým liečení ART

U 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART vo veku od 3 do < 6 rokov a s hmotnosťou 10 kg až < 20 kg bola farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť darunaviru/ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirovými látkami hodnotená v otvorenej štúdii fázy II **ARIEL**. Pacienti dostávali dávku dvakrát denne v závislosti od ich hmotnosti, pacienti s hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denne a pacienti s hmotnosťou 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denne

Virologická odpoveď, definovaná ako percento pacientov s potvrdenou plazmatickou hladinou < 50 HIV-1 RNA kópii/ml, bola v 48. týždni hodnotená u 16 pediatrických pacientov s hmotnosťou 15 kg až < 20 kg a u 5 pediatrických pacientov s hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávajúcich darunaviru/ritonavir v kombinácii s inými antiretrovirovými látkami. (pozri časť 4.2 pre odporúčanie dávkovania podľa telesnej hmotnosti).

ARIEL		
Výsledky po 48. týždni	darunavir /ritonavir	
	10 kg to < 15 kg N=5	15 kg to < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kópii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote	4	4
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote	16	24

^a Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

^b NC=F

Dostupné sú obmedzené údaje o účinnosti u pediatrických pacientov s hmotnosťou menej ako 15 kg, a preto neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Gravidita a obdobie po pôrode

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne) v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdii s 36 gravidnými ženami (18 v každej skupine) počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Virologická odpoveď sa udržala počas trvania štúdie v oboch skupinách. U detí narodených 31 pacientkám, ktoré zotrvali na antivirovej liečbe až do pôrodu, sa nevyskytol prenos z matky na dieťa. Nevyskytli sa žiadne nové klinicky významné zistenia týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti darunaviru/ritonaviru u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozíciu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií α_1 -kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

Darunavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A. Ritonavir inhibujú CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

Absorpcia

Darunavir sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Pri podávaní v kombinácii s ritonavírom v nízkej dávke sa maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru obyčajne dosiahnu v priebehu 2,5 - 4 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Po jednorazovom perorálnom podaní darunaviru v dávke 600 mg v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne sa systémová expozícia voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti nízkej dávky ritonaviru 30% nižšia ako pri užívaní lieku s jedlom. Z toho dôvodu sa tablety darunaviru musia užívať spolu s ritonavírom a jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozíciu voči darunaviru.

Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru $88,1 \pm 59,0$ l (stredný $\pm$ SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na $131 \pm 49,9$ l (stredný $\pm$ SD).

Biotransformácia

In vitro štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdii skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym ^{14}C zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

Eliminácia

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym ^{14}C sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivita nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky darunaviru/ritonaviru podávané v závislosti od hmotnosti, mali za následok expozíciu darunaviru porovnateľnú s expozíciou u dospelých pacientov užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na hmotnosti viedlo k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART, ukázala, že dávka darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne viedla k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne. Z toho dôvodu sa rovnaké dávkovanie jedenkrát denne môže použiť u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ $\geq$ 100 buniek $\times 10^6/\text{L}$ (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala,

že dávky odvodené od hmotnosti viedli k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Farmakokinetické modelovanie a simulácia expozície darunaviru u pediatrických pacientov vo veku 3 až < 18 rokov navyše potvrdili expozície darunaviru, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách a umožnili určenie dávkovania darunaviru/ritonaviru jedenkrát denne v závislosti na hmotnosti u pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 15 kg, ktorí buď predtým nedostávali liečbu ART alebo u predtým liečených pediatrických pacientov bez DRV-RAM* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek $\times 10^6/L$ (pozri časť 4.2).

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

Starší ľudia

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov ($n = 12$, vek ≥ 65 rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

Pohlavie

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

Porucha funkcie obličiek

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s ^{14}C rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavikom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme. Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 - 60 ml/min, $n=20$) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdiu s opakovaným podaním lieku darunavir užívaný s ritonavikom (600/100 mg dvakrát denne) sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s mierňou (Childova-Pughova trieda A, $n=8$) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, $n=8$) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba darunavir užívať so zvýšenou opatrnosťou. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia celkovému darunaviru a ritonaviru po užití darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne nižšia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. V prípade neviazaného (t.j. aktívneho) darunaviru však boli farmakokinetické parametre menej znížené počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode z dôvodu zvýšenia neviazanej frakcie darunaviru počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode			
Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer $\pm$ SD)	Druhý trimester gravidity ($n=12$) ^a	Tretí trimester gravidity ($n=12$)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) ($n=12$)
C_{max} , ng/ml	4,668 $\pm$ 1,097	5,328 $\pm$ 1,631	6,659 $\pm$ 2,364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39,370 $\pm$ 9,597	45,880 $\pm$ 17,360	56,890 $\pm$ 26,340

C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216
--------------------------	-------------	---------------	---------------

^a n=11 pre AUC_{12h}

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode

Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=17)	Tretí trimester gravidity (n=15)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru o 28 %, 26 % a 26 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 33 %, 31 % a 30 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty C_{max}, AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 29 %, 32 % a 50 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na zvieratách so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myši, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavírom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myši, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém, koagulačný systém, pečeň a štítna žľaza. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov súvisiaci s erytrocytmí spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórnych potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnu žľazu a k zvýšeniu incidence ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórnych potkanov) v porovnaní so samotným darunavirom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporúčené dávky.

V štúdiu na potkanoch bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1000 mg/kg/deň a pri expozícii (AUC - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporúčené dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myši dostávajúcich darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporúčené dávky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie počtu mláďat, ktoré sa prejavilo úľakovou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečivu u mláďat

prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórnych potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s kŕčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórnych potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli spozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

Darunavir s nízkou dávkou ritonaviru sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečenných enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpal v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myši alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa považujú za obmedzené z hľadiska významnosti pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo elimináciu hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myši (nefóza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia). Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozomovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myši *in vivo*.

6. FARMAKOKINETICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Hydroxypropylcelulóza

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Šliakovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza; oxid kremičitý, koloidný, bezvodý)

Stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety:

Poly(vinylalkohol)

Makrogol

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Oxid železitý, žltý (E172)

Oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

Pre podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša (HDPE), detský bezpečnostný PP uzáver s vysúšadlom:

- 30 tabliet: 1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami
- 60 tabliet: 2 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami
- 90 tabliet: 3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami
- 180 tabliet: 6 fliaš s 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

30 film-coated tablets: EU/1/17/1248/005

60 film-coated tablets: EU/1/17/1248/006

90 film-coated tablets: EU/1/17/1248/007

180 film-coated tablets: EU/1/17/1248/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môže viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/001 30 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/002 60 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/003 90 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/004 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA na fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/001 30 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/002 60 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/003 90 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/004 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/005 30 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/006 60 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/007 90 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/008 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA na fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/005 30 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/006 60 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/007 90 filmom obalených tabliet
Reg. č.: EU/1/17/1248/008 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/009 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1248/010 90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJE

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA na fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety

darunavir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: EU/1/17/1248/009 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1248/010 90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁC IA PRE POUŽ ÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety
Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety
darunavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Darunavir Krka d.d. a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Krka d.d.
3. Ako užívať Darunavir Krka d.d.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Krka d.d.
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Darunavir Krka d.d. a na čo sa používa

Čo je Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. obsahuje liečivo darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteáz. Účinok Darunaviru Krka d.d. spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepši funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

Na čo sa používa?

Darunavir Krka d.d. 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa používajú na liečbu dospelých a detí (vo veku 3 rokov a starších, s hmotnosťou najmenej 40 kilogramov) infikovaných HIV a

- ktorí doposiaľ neužívali iné antiretrovírusové lieky.
- u niektorých pacientov, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár).

Darunavir Krka d.d. sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou korbicistatu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktorá kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Krka d.d.

Neužívajte Darunavir Krka d.d.

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Darunavir Krka d.d. neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba duševných porúch
<i>Námeľové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrénových bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Dabigatran</i> , <i>tikagrelor</i>	pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze bráni zhlukovaniu krvných doštičiek
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte Darunavir Krka d.d. spolu s liekmi, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnička alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Darunavir Krka d.d..

Darunavir Krka d.d. nevyliči infekciu HIV. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

U pacientov užívajúcich Darunavir Krka d.d. sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojim lekárom.

U ľudí užívajúcich Darunavir Krka d.d. sa môže vyskytnúť vyrážka na koži. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich Darunavir Krka d.d. a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Uistite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať Darunavir Krka d.d., možno sa budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.

- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir Krka d.d. môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčku). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť prejavy a príznaky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, môžu sa okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné choroby imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Choroby imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **hemofiliu**. Darunavir Krka d.d. môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o. i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje sŕknutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

Starší ľudia

Darunavir Krka d.d. bol použitý iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojím lekárom, či môžete Darunavir Krka, d.d. používať.

Deti a dospievajúci

Darunavir Krka d.d. 400 miligramová alebo 800 miligramová tableta nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menej ako 40 kilogramov.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s Darunavirom Krka d.d.. Tieto lieky sú uvedené v odseku vyššie „Darunavir Krka d.d. neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi“.

Iné lieky a Darunavir Krka d.d.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vo väčšine prípadov sa Darunavir Krka d.d. môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibítory fúzie)]. Darunavir Krka d.d. s kobicistátom alebo s ritonavírom sa neskúšal so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom možnej kombinácie liekov.

Účinky Darunaviru Krka d.d. sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital*, *fentyolín* (na prevenciu záchvatov krčových)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)

- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir Krka d.d. môže ovplyvniť účinky iných liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidoogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť; lekár vám pravdepodobne skontroluje krv.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. Darunavir Krka d.d. môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir Krka, d.d. môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je pre vás najlepšia.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Ciklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť. Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfín/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opioidoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacin* (na liečbu urologických ťažkostí).

Môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii s Darunavirom Krka d.d. môže byť ovplyvnený terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov alebo Darunaviru Krka d.d. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu hubových infekcií). *Vorikonazol* sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu záchvatov kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)

- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obehu)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, rizperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

Darunavir Krka d.d. a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Krka d.d.“.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte. Tehotné alebo dojčiace matky nemajú užívať Darunavir Krka d.d. s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné alebo dojčiace matky nemajú užívať darunavir s kobicistátom.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV v žiadnom prípade nedojčili z dôvodu možnosti nakazenia dieťaťa vírusom HIV prostredníctvom materského mlieka a kvôli neznámym účinkom lieku na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani neved'te vozidlo, ak máte po užití Darunaviru Krka d.d. závraty.

3. Ako užívať Darunavir Krka d.d.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra a ako je uvedené v tejto písomnej informácii. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať Darunavir Krka d.d. a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

Darunavir Krka d.d. 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

Tento liek je dostupný vo forme filmom obalených tabliet, a preto nie je vhodný pre pacientov, ktorí majú problémy s prehĺpnutím celej tablety, napríklad u detí. Je preto potrebné skontrolovať dostupnosť iných liečiv s vhodným zložením, obsahujúcich darunavir, pre týchto pacientov.

Dávka pre dospelých, ktorí doposiaľ neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)

Zvyčajná dávka Darunaviru Krka d.d. je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) jedenkrát denne. Darunavir Krka d.d. musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. Darunavir Krka d.d. bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. Darunavir Krka d.d. a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať Darunavir Krka d.d. a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Pokyny pre dospelých

- Užite dve 400 miligramové tablety alebo jednu 800 miligramovú tabletu v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- Darunavir Krka d.d. vždy užívajte spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru.
- Darunavir Krka d.d. užívajte spolu s jedlom.

- Tablety prehltajte s nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užíte Darunavir Krka d.d. spolu s kobicistátom alebo ritonavírom svoje ďalšie lieky proti HIV.

Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)

Je možné, že budete potrebovať iné dávky Darunaviru Krka d.d., ktoré nemôžno podávať prostredníctvom 400 alebo 800 miligramových tabliet. Na trhu sú dostupné ďalšie sily lieku Darunavir Krka d.d..

Dávka je buď:

- 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo 100 miligramami ritonavíru jedenkrát denne.

ALEBO

- 600 miligramov Darunaviru Krka d.d. (1 tableta obsahujúca 600 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonavíru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás vhodná.

Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

- Zvyčajná dávka Darunaviru Krka d.d. je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Dávka je buď:

- 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

ALEBO

- 600 miligramov Darunaviru Krka d.d. (1 tableta obsahujúca 600 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonavíru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás vhodná.

Pokyny pre deti vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s hmotnosťou viac ako 40 kilogramov

- Užíte 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- Darunavir Krka d.d. vždy užívajte spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu.
- Darunavir Krka d.d. užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehltajte a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užíte spolu s Darunavírom Krka a ritonavírom alebo kobicistátom svoje ďalšie lieky proti HIV.

Ak užijete viac Darunaviru Krka d.d., ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete užiť Darunavir Krka d.d.

Ak to zistíte v **priebehu 12 hodín**, okamžite užíte tablety. Vždy ich užíte spolu s kobicistátom alebo ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte

nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate po užití Darunaviru Krka d.d. a kobicistátu alebo ritonaviru

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka Darunaviru Krka d.d. a kobicistátu alebo ritonaviru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku Darunaviru Krka d.d. a kobicistátu alebo ritonaviru až do nasledujúcej pravidelne užívanej dávky.

Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

Darunavir Krka d.d. neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom porozprávali so svojim lekárom.

Lieky proti HIV vám môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Krka d.d. neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi, to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás vyšetří kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu Darunavirom Krka d.d. váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o prejavoch a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa Darunavir Krka d.d. užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše príznaky dajú liečiť, alebo či sa má liečba Darunavirom Krka d.d. ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- srdcový infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesť kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to vo výsledkoch testov krvi a/alebo moču. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako Darunavir Krka d.d.. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Darunavir Krka d.d.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu skladujte pevne uzatvorenú, za účelom ochrany pred vlhkosťou.

Doba použiteľnosti po prvom otvorení je: 3 mesiace.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárnik o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Darunavir Krka d.d. obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 400 miligramov alebo 800 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, hyprolóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, oxidom kremičitým impregnovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý) a stearát horečnatý (E470b) v jadre tablety. Filmotvorný obal tablety obsahuje hydrolyzovaný poly(vinylalkohol), makrogol, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172) - len pre 400 miligramové tablety a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Darunavir Krka d.d. a obsah balenia

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmom obalené tablety

Filmom obalené, žltohnedé, oválne, bikonvexné tablety s nápisom S1 na jednej strane. Rozmery tablety: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmom obalené tablety

Filmom obalené, hnedočervené, oválne, bikonvexné tablety s nápisom S3 na jednej strane. Rozmery tablety: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg je dostupný vo fľašiach obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet (1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami), 60 filmom obalených tabliet (2 fľaše so 30 filmom obalenými tabletami), 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami) a 180 filmom obalených tabliet (6 fliaš s 30 filmom obalenými tabletami) v škatuľke.

Darunavir Krka d.d. 800 mg je dostupný vo fľašiach obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet (1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami) a 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami) v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgie/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

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.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.

Tel: +353 1 413 3710

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmom obalené tablety darunavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Darunavir Krka d.d. a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Krka d.d.
3. Ako užívať Darunavir Krka d.d.
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Krka d.d.
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Darunavir Krka d.d. a na čo sa používa

Čo je Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. obsahuje liečivo darunavir. Darunavir Krka d.d. je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok Darunaviru Krka d.d. spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepši funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

Na čo sa používa?

Darunavir Krka d.d. sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí vo veku 3 rokov a starších, s hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky.

Darunavir Krka d.d. sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktorá kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Krka d.d.

Neužívajte Darunavir Krka d.d.

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Darunavir Krka d.d. neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba duševných porúch
<i>Námetové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrénových bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako <i>Darunavir Krka d.d.</i>
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Dabigatran</i> , <i>tikagrelor</i>	pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze bráni zhlukovaniu krvných doštičiek
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte *Darunavir Krka d.d.* spolu s liekmi, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať *Darunavir Krka d.d.*.

Darunavir Krka d.d. nevy lieči infekciu HIV. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

U pacientov užívajúcich *Darunavir Krka d.d.* sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich *Darunavir Krka d.d.* sa môže vyskytnúť vyrážka na koži. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich *Darunavir Krka d.d.* a *raltegravir* (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Uistite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať *Darunavir Krka d.d.*, možno sa budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.

- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir Krka d.d. môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčku). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť prejavy a príznaky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, môžu sa okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné choroby imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné choroby imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **hemofiliu**. Darunavir Krka d.d. môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o. i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

Starší ľudia

Darunavir Krka, d.d. bol použitý iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojím lekárom, či môžete Darunavir Krka, d.d. používať.

Deti

Darunavir Krka d.d. nie je určený na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s hmotnosťou menšou ako 15 kilogramov.

Iné lieky a Darunavir Krka d.d.

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s Darunavirom Krka. Tieto lieky sú uvedené v odseku vyššie „Darunavir Krka neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi“.

Vo väčšine prípadov sa Darunavir Krka d.d. môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibítory fúzie)]. Darunavir Krka d.d. s kobicistátom alebo s ritonavírom sa neskúšal so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky Darunaviru Krka d.d. sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu záchvatov krčových)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)

- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir Krka d.d. môže ovplyvniť účinky iných liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, metoprolol, lidokaín, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidoogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť; lekár vám pravdepodobne skontroluje krv.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substituálnu hormonálnu liečbu. Darunavir Krka d.d. môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir Krka d.d. môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je pre vás najlepšia.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Ciklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť. Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú sa injekciou alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfin/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opioidoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C).
- *Fentanyl, oxycodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacin* (na liečbu urologických ťažkostí).

Môže byť potrebné zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii s Darunavirom Krka d.d. môže byť ovplyvnený terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov alebo Darunaviru Krka d.d.. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isaukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu hubových infekcií). *Vorikonazol* sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu záchvatov kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)

- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspiron*, *klorazepát*, *diazepam*, *estazolam*, *flurazepam*, *midazolam*, keď sa používa ako injekcia, *zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín*, *rizperidón*, *tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

Darunavir Krka d.d. a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Krka d.d.“.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte. Tehotné alebo dojčiace matky nemajú užívať Darunavir Krka d.d. s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné alebo dojčiace matky nemajú užívať darunavir s kobicistátom.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV v žiadnom prípade nedojčili z dôvodu možnosti nakazenia dieťaťa vírusom HIV prostredníctvom materského mlieka a kvôli neznámym účinkom lieku na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani neved'te vozidlo, ak máte po užití Darunaviru Krka d.d. závraty.

3. Ako užívať Darunavir Krka d.d.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra a ako je uvedené v tejto písomnej informácii. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať Darunavir Krka d.d. a ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

Darunavir Krka d.d. 600 miligramové filmom obalené tablety sa nesmú hrýzť, deliť ani drviť. Táto sila nie je vhodná na podávanie nižšej dávky ako 600 mg. S týmto liekom nie je možné podávanie všetkých dávok pre deti. Ďalšie tablety s vhodným zložením a silou, obsahujúce darunavir, sú dostupné.

Dávka pre dospelých, ktorí doposiaľ neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)

Budete potrebovať menej dávky Darunaviru Krka d.d., ktoré sa nepodávajú prostredníctvom 600 mg tabliet. Ďalšie sily lieku Darunavir Krka d.d. sú na trhu dostupné.

Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)

Dávka je buď:

- 600 miligramov Darunaviru Krka d.d. (1 tableta obsahujúca 600 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

ALEBO

- 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunaviru Krka d.d. alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov Darunaviru Krka d.d.) spolu so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne. Darunavir Krka d.d. 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás vhodná.

Pokyny pre dospelých

- Darunavir Krka d.d. vždy užívajte spolu s ritonavírom. Darunavir Krka d.d. nemôže bez ritonavíru správne účinkovať.
- Ráno užite jednu 600 miligramovú tabletu Darunaviru Krka d.d. spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Večer užite jednu 600 miligramovú tabletu Darunaviru Krka d.d. spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Darunavir Krka d.d. užívajte spolu s jedlom. Darunavir Krka d.d. nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite s nápojom, ako je voda alebo mlieko.

Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré doteraz neužívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku jedenkrát denne na základe hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. a 100 miligramov ritonavíru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet Darunaviru Krka d.d. a koľko ritonavíru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Hmotnosť	Jedna dávka Darunaviru Krka	Jedna dávka ritonavíru ^a je
medzi 15 a 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
medzi 30 a 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku na základe hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov Darunaviru Krka d.d. spolu s 100 miligramami ritonavíru dvakrát denne alebo 800 miligramov Darunaviru Krka d.d. spolu s 100 miligramami ritonavíru jedenkrát denne. Lekár vám oznámi, koľko tabliet Darunaviru Krka d.d. a koľko ritonavíru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Tablety s nižšími silami sú dostupné pre vhodný režim dávkovania.

Váš lekár určí, či Darunavir Krka d.d. tablety sú pre vaše dieťa vhodné.

Dávkovanie dvakrát denne

Hmotnosť	Jedna dávka je
15 a 30 kilogramov	375 miligramov darunavíru + 50 miligramov ritonavíru dvakrát denne
30 a 40 kilogramov	450 miligramov darunavíru + 60 miligramov ritonavíru dvakrát denne
viac ako 40 kilogramov*	600 miligramov darunavíru + 100 miligramov ritonavíru dvakrát denne

*U detí vo veku 12 alebo viac rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať Darunavir Krka d.d. 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 600 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily Darunaviru Krka d.d..

Dávkovanie jedenkrát denne

Hmotnosť	Jedna dávka Darunaviru Krka d.d. je	Jedna dávka ritonavíru ^a je
15 a 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 a 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

Pokyny pre deti

- Dieťa musí vždy užívať Darunavir Krka d.d. spolu s ritonavírom. Darunavir Krka d.d. nemôže bez ritonavíru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky Darunavir Krka d.d. a ritonavíru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bol predpísaný Darunavir Krka d.d. dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Lekár vášho dieťaťa určí dávkovací režim vhodný pre vaše dieťa.
- Dieťa musí užiť Darunavir Krka d.d. spolu s jedlom. Darunavir Krka d.d. nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapíť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

Ak užijete viac Darunaviru Krka d.d., ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete užiť Darunavir Krka d.d.

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom.

Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate po užití Darunaviru Krka d.d. a ritonavíru

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka Darunaviru Krka d.d. a ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku Darunaviru Krka d.d. a ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

Darunavir Krka d.d. neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom porozprávali so svojím lekárom.

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Krka d.d. neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi, to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás vyšetří kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr ako začnete liečbu Darunavírom Krka d.d. váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojím lekárom o prejavoch a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa Darunavir Krka d.d. užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše príznaky dajú liečiť, alebo či sa má liečba Darunavírom Krka d.d. ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerne močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- srdcový infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhlosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to vo výsledkoch testov krvi a/alebo moču. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako Darunavir Krka d.d.. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Darunavir Krka d.d.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu skladujte pevne uzatvorenú, za účelom ochrany pred vlhkosťou.
Doba použiteľnosti po prvom otvorení je: 3 mesiace.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárnik o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Darunavir Krka d.d. obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 600 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, hyprolóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, oxidom kremičitým impregnovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý) a stearát horečnatý (E470b) v jadre tablety. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný poly(vinylalkohol), makrogol, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Darunavir Krka d.d. a obsah balenia

Filmom obalené, oranžovohnedé, oválne, bikonvexné tablety s nápisom S2 na jednej strane. Rozmery tablety: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. je dostupný vo fľašiach obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet (1 fľaša s 30 filmom obalenými tabletami), 60 filmom obalených tabliet (2 fľaše so 30 filmom obalenými tabletami), 90 filmom obalených tabliet (3 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami) a 180 filmom obalených tabliet (6 fliaš s 30 filmom obalenými tabletami) v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Mainz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgie/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

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.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.

Tel: +353 1 413 3710

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu/>