

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete

Rumenkasto rjave, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako S1 na eni strani.

Velikost tablet: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete

Rjavkasto rdeče, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako S3 na eni strani.

Velikost tablet: 20 x 10 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Darunavir Krka je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1).

Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več in s telesno maso najmanj 40 kg:

- ki nimajo izkušenj s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART – *antiretroviral therapy*) (glejte poglavje 4.2).
- z izkušnjami z ART, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM – *darunavir resistance associated mutations*), in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$ . Pri odločanju za uvedbo zdravljenja z darunavirjem pri bolnikih z izkušnjami z ART je treba upoštevati rezultate testiranja genotipa (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom ne smejo spreminjati

odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Profil medsebojnega delovanja darunavirja je odvisen od tega, ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir. Darunavir ima zato lahko različne kontraindikacije in priporočila za sočasno uporabo z drugimi zdravili, odvisno od tega, ali je okrepljen z ritonavirjem (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

### Odmerjanje

Darunavir je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z darunavirjem morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

To zdravilo je na voljo samo v obliki filmsko obloženih tablet in zato ni primerno za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, npr. za majhne otroke. Za uporabo pri teh bolnikih so morda na voljo druge ustrežnejše farmacevtske oblike z darunavirjem.

#### *Odrasli bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete lahko uporabljate za režim odmerjanja 800 mg enkrat na dan.

#### *Odrasli bolniki, ki imajo izkušnje z ART*

Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $< 100\ 000$  kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja, s hrano. Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete lahko uporabljate za režim odmerjanja 800 mg enkrat na dan.
- pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa, je priporočeno odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano. Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 600 mg tablete.

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

#### *Pediatrični bolniki, ki nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

#### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)*

Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $< 100\ 000$  kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete lahko uporabljate za režim odmerjanja 800 mg enkrat na dan. Odmerka drugega farmakokinetičnega ojačevalca za uporabo z darunavirjem pri otrocih, mlajših od 12 let, niso določili.
- pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART ali pri bolnikih, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa, je priporočeno odmerjanje opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 600 mg tablete.

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

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

Če je bil enkrat dnevni odmerek darunavirja in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je po navadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čim prej vzame predpisani odmerek darunavirja in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek po navadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

To navodilo temelji na razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in na priporočenem režimu odmerjanja na približno 24 ur.

Če bolnik bruha v roku 4 ur od zaužitja zdravila, naj čimprej vzame dodaten odmerek darunavirja skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano. Če bolnik bruha po več kot 4 urah od takrat, ko je vzel zdravilo, mu ni treba vzeti novega odmerka darunavirja skupaj z ritonavirjem, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Starostniki*

Podatkov, pri tej populaciji je malo, zato je pri uporabi darunavirja v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi darunavirja pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki darunavirja pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se darunavir pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Zdravila Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete se ne sme uporabljati pri otrocih, ki:

- so mlajši od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3) ali,
- pri bolnikih s telesno maso manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Navodila za odmerjanje pri otrocih so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 600 mg tablete.

##### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno. Kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

Zdravljenje s kombinacijo zdravil darunavir/kobicistat 800/150 mg med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zato se zdravljenja s kombinacijo darunavir/kobicistat ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem s to kombinacijo zanosijo, je treba preiti na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Kot alternativno zdravljenje se lahko uporabi kombinacija darunavir/ritonavir.

#### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Sočasno zdravljenje s katerim koli od naslednjih zdravil zaradi pričakovanega znižanja plazemskih koncentracij darunavirja, ritonavirja in kobicistata ter možne izgube terapevtskega učinka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir, okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).
- Močni induktorji CYP3A: rifampicin in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Pri sočasnem dajanju je pričakovati znižanje plazemske koncentracije darunavirja, ritonavirja in kobicistata, kar lahko vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir, okrepljen s kobicistatom (ne velja za darunavir, okrepljen z ritonavirjem):

- Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A kot darunavir, okrepljen z ritonavirjem. Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A je kontraindicirana, ker lahko le ti zmanjšajo izpostavljenost kobicistatu in darunavirju in povzročijo izgubo terapevtskega učinka. Močni induktorji CYP3A vključujejo npr. karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Darunavir, okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom, zavira izločanje učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A, kar povzroči zvečano izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom. Zato je sočasna uporaba zdravil, pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi dogodki, kontraindicirana (velja za darunavir, okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom). Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin
- amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurazidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil – kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin in lomitapid (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (glejte poglavje 4.5)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti proti darunavirju.

Darunavir se mora vedno uporabljati peroralno, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z darunavirjem morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat oziroma ritonavir.

Zvečanje odmerka ritonavirja nad vrednost, priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja. Odmerka kobicistata ali ritonavirja ni priporočljivo spreminjati.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1-kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1-kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

## Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM), ali imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100\ 000$  kopij/ml ali število celic CD4+  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja zdravila Darunavir Krka v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimiziranim osnovnim režimom zdravljenja (OBR – *Optimised Background Regimen*)  $\geq 2$  NRTI. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen podtipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

## Pediatrična populacija

Uporaba darunavirja pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

## Nosečnost

Kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje.

Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pokazalo se je, da zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju z znižanjem vrednosti  $C_{min}$  za približno 90% (glejte poglavje 5.2). Koncentracija kobicistata je nižja in obstaja možnost, da ne zagotavlja zadostne okrepitve. Precejšnje zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju je lahko vzrok za virološki neuspeh in poveča tveganje za prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenja s kombinacijo darunavir/kobicistat ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem s to kombinacijo zanosijo, pa je treba razmisliti o prehodu na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.6). Kot alternativno zdravljenje se lahko uporabi zdravilo darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja.

## Starostniki

Ker so podatki o uporabi darunavirja pri bolnikih, starih 65 let ali več, omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

## Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir ( $n = 3063$ ) se je pri 0,4 % bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ( $< 0,1$  %). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z darunavirjem takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli režime darunavir/ritonavir + raltegravir, se je izpuščaj pojavljal pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli režim darunavir/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez darunavirja (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi darunavirja pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za sulfonamide je potrebna previdnost.

### Hepatotoksičnost

Pri uporabi darunavirja se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju zdravil darunavir/ritonavir (n = 3063) se je hepatitis pojavil pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje z zdraviloma darunavir/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z darunavirjem v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (AST/ALT), kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z darunavirjem v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z darunavirjem v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti darunavirja, zato je darunavir pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindiciran. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nezvezanega darunavirja je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter darunavir uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerjanja kombinacije zdravil darunavir/ritonavir niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Kobicistata niso preučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato priporočil za uporabo kombinacije darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in s tem zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. To je treba upoštevati, če se darunavir v kombinaciji s kobicistatom odmerja bolnikom, pri katerih se ocenjeni očistek kreatinina uporablja pri prilagajanju odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat).

Zaenkrat ni na voljo zadosti podatkov, da bi lahko ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoprosiltenofovirat brez kobicistata.

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo

zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, večjim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART – *Combination Antiretroviral Therapy*). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z darunavirjem in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedli so več interakcijskih študij z odmerki darunavirja, manjšimi od priporočenih. Učinki sočasne uporabe zdravil so lahko podcenjeni in potrebno je klinično spremljanje varnosti zdravila. Popolne informacije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili so opisane v poglavju 4.5.

#### *Farmakokinetični ojačevalci in sočasna zdravila*

Darunavir ima različen profil medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki je odvisen od tega, ali je učinkovina okrepljena z ritonavirjem ali s kobicistatom:

- Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat in močnih induktorjev CYP3A je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3); sočasna uporaba s šibkimi ali zmernimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir in darunavir/kobicistat s kombinacijo lopinavir/ritonavir, z rifampicinom in zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Za razliko od ritonavirja, kobicistat nima indukcijskega učinka na encime ali transportne beljakovine (glejte poglavje 4.5). Pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom je prva dva tedna zdravljenja s kombinacijo učinkovin darunavir/kobicistat potrebna previdnost, še posebno če so bili odmerki katerega koli sočasno uporabljenega zdravila med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirani ali prilagojeni. V takšnih primerih bo morda treba zmanjšati odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in okrepljenega darunavirja se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža



pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo darunavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 600 mg tablete (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteina (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenjsko nevarnih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega, ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega, ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Na začetku zdravljenja je pri zamenjavi farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja s kobicistatom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

##### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je ritonavir)

Darunavir in ritonavir se presnavljata s CYP3A. Zdravila, ki inducirajo delovanje CYP3A pričakovano zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja ter znižajo plazemske koncentracije teh učinkovin in darunavirja, kar vodi v izgubo terapevtskega učinka in razvoja odpornosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji CYP3A vključujejo npr. rifampicin, šentjanževko in lopinavir.

Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z drugimi zdravili, ki zavirajo CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja ter povzroči zvišanje njunih plazemskih koncentracij. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A ni priporočljiva, potrebna je previdnost. Te interakcije so opisane v spodnji preglednici (npr. indinavir, protiglivični azoli kot je ketokonazol in klotrimazol).

##### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalec je kobicistat)

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A in sočasna uporaba z induktorji CYP3A lahko povzroči, da je izpostavljenost darunavirju v plazmi nižja od terapevtske. Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv za indukcijo s CYP3A od darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem: sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A (npr. šentjanževka, rifampicin, karbamazipin, fenobarbital in fenitoin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat s šibkimi do zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili).

Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 veljajo enaka priporočila, ne glede na to, ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavje zgoraj).

##### Zdravila, na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP2D6 in P-gp. Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP2D6 ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z zdravili z aktivnim presnovkom (aktivnimi presnovki), ki jih tvori CYP3A lahko zmanjša plazemske koncentracije tega aktivnega presnovka (aktivnih presnovkov) in potencialno vodi v izgubo terapevtskega učinka (glejte Preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili spodaj).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Pri uporabi 150 mg kobicistata z 800 mg darunavirja enkrat na dan je zvečanje farmakokinetičnih parametrov darunavirja primerljivo kot pri uporabi ritonavirja (glejte poglavje 5.2). Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Klinična študija, v kateri so uporabljali mešanico učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je v prisotnosti učinkovin darunavir/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja skupaj z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili).

#### Zdravila, na katera lahko vpliva darunavir, okrepljenim s kobicistatom

Za substrate CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3 so priporočila podobna kot za darunavir, okrepljen z ritonavirjem (glejte kontraindikacije in priporočila, navedena v prejšnjih odstavkih). Pri uporabi 150 mg kobicistata z 800 mg darunavirja enkrat na dan je zvečanje farmakokinetičnih parametrov darunavirja primerljivo kot pri uporabi ritonavirja (glejte poglavje 5.2).

Za razliko od ritonavirja kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z # v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega, ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

Interakcije darunavirja se razlikujejo in so odvisne od tega, ali je farmakokinetični ojačevalec ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna, odvisno od tega ali je darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom. V preglednici ni navedenih interakcijskih študij, opravljenih z darunavirjem, okrepljenim s kobicistatom. Če ni navedeno drugače, veljajo enaka priporočila. Za dodatne podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Interakcije med kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici. Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90 % intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80–125 % spremembe (ni podatka je

prikazano z "ND").

Če se priporočila razlikujejo, je v spodnji preglednici naveden farmakokinetični ojačevalec. Če so priporočila za uporabo darunavirja ob uporabi majhnega odmerka ritonavirja in kobicistata enaka, uporabljamo izraz "okrepljen darunavir".

Seznam primerov medsebojnega delovanja med posameznimi učinkovinami v spodnji preglednici ni popoln, zato je treba za vsako zdravilo, ki se jemlje sočasno z darunavirjem, pregledati podatke o poti presnove, interakcijah, morebitnih tveganjih in posebnih ukrepih ob sočasni uporabi.

### Preglednica 1. Medsebojna delovanja z drugimi zdravili in priporočila za odmerjanje.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTIHIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunavir ↔* * medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljen darunavir in dolutegravir se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija okrepljenegadarunavirja in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9 % didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija okrepljenega darunavirja in didanozina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju okrepljenega darunavirja in hrane.
dizoprosiltenofovirat 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se okrepljen darunavir uporablja v kombinaciji z dizoprosiltenofoviratom, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije. Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka dizoprosiltenofoviratom, glejte poglavje 4.4.
emtricitabin/alafenamidtenofovirat	alafenamidtenofovirat↔ tenofovir	Priporočeni odmerek emtricitabin/alafenamidtenofovirata v kombinaciji z okrepljenim zdravilom darunavir je 200/10 mg enkrat na dan
abakavir emtricitabin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI	Okrepljen darunavir in navedeni NRTI se lahko uporabljajo brez

lamivudin stavudin zidovudin	(zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice, in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in okrepljenim darunavirjem.	prilagajanja odmerkov. Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirensa zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavirja zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji s efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirensu morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem. Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravili darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba z darunavirjem in s kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir se skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z 200 mg etravirina dvakrat na dan lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in s kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % # koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki (↑ nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in s kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljen darunavir lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaz HIV – brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir	Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov. Kombinacija darunavirja s kobicistatom se ne sme uporabljati skupaj s protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

	400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan	
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan	Pri uporabi v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja bo v primeru intolerance morda treba zmanjšati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan. Kombinacija darunavirja s kobicistatom se ne sme uporabljati skupaj s protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).
sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % sakvinavir AUC ↓ 6 % sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18 % sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6 % sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrat na dan	Kombiniranje darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in s sakvinavirjem ni priporočljivo. Kombinacija darunavirja s kobicistatom se ne sme uporabljati skupaj s protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).
<b>Zaviralci proteaz HIV – z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b>		
lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>	Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40 %. Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavir kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom	
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C <sub>min</sub> ND maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129 % koncentracije darunavirja in	Pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.

	ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj	
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV <math>\alpha 1</math></b>		
alfuzosin	Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja z alfuzosinom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANESTETIKI</b>		
alfentanil	Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljen darunavir.	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda treba zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja
<b>ANTIARITMIKI/ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS</b>		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če je na voljo.
amjodaron bepiridil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin		Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z amjodaronom, bepridilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin enkratni odmerek 0.4 mg	digoksin AUC $\uparrow$ 61 % digoksin $C_{min}$ ND digoksin $C_{max}$ $\uparrow$ 29 % ( $\uparrow$ digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljen darunavir, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC $\uparrow$ 57 % klaritromicin $C_{min}$ $\uparrow$ 174 % klaritromicin $C_{max}$ $\uparrow$ 26 % #darunavir AUC $\downarrow$ 13 % #darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 1 % #darunavir $C_{max}$ $\downarrow$ 17 % pri kombiniranju z zdraviloma darunavir/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne ( $\uparrow$ klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost. Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
apiksaban rivaroksaban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – direct oral anticoagulant), ki se presnavljajo s CYP3A4 in jih prenaša P-gp, ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za krvavitve.
dabigatran eteksilat	dabigatran eteksilat (150 mg):	darunavir/ritonavir:

edoksaban	<p><u>darunavir/ritonavir enkratni odmerek 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/kobicistat enkratni odmerek 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in zdravila darunavir/ritonavir je treba razmisliti o kliničnem spremljanju in/ali zmanjšanju odmerka DOAC.</p> <p>darunavir/kobicistat: Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in zdravila darunavir/kobicistat je potrebno klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.</p>
tikagrelor	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in tikagrelorja zviša koncentracije tikagrelorja (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina).</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in tikagrelorja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
klopidogrel	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da sočasna uporaba klopidogrela z okrepljenim darunavirjem zniža plazemske koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela, kar lahko zmanjša antitrombotično aktivnost klopidogrela.</p>	<p>Sočasna uporaba klopidogrela in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva. Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).</p>
varfarin	<p>Niso preučevali. Sočasno dajanje z okrepljenim darunavirjem lahko vpliva na koncentracije varfarina</p>	<p>Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega darunavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR – <i>International Normalised Ratio</i>).</p>
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	<p>Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija encimov CYP450)</p>	<p>Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili. Uporaba teh učinkovin s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	<p>karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C<sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepin C<sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Prilagajanje odmerkov zdravil darunavir/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba kombinacije darunavir/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravil darunavir/ritonavir morda treba odmerke karbamazepina zmanjšati</p>

		za 25 % do 50 %. Uporaba karbamazepina s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klonazepam	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila darunavir s klonazepamom lahko zviša koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi okrepljenega zdravila darunavir s klonazepamom je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan  amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C <sub>max</sub> ↔  V nasprotju s podatki za kombinacijo darunavir/ritonavir lahko kombinacija darunavir/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)  Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in okrepljenega darunavirja se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z okrepljenim darunavirjem, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.  Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerke antidepresiva.
<b>ANTIDIABETIKI</b>		
metformin	Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja s kobicistatom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij metformina. (zaviranje MATE1)	Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir sočasno s kobicistatom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagoditev odmerka metformina. (ne velja za uporabo darunavirja skupaj z ritonavirjem)
<b>ANTIEMETIKI</b>		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450) Sočasna uporaba darunavirja in kobicistata lahko zviša ali zniža koncentracije vorikonazola. (zaviranje encimov CYP450)	Vorikonazol se ne sme uporabljati sočasno z okrepljenim darunavirjem, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganjem upravičuje uporabo vorikonazola.
Flukonazol izavukonazol itraconazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljen darunavir lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov in posakonazol, izavukonazol,	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek



klotrimazol	<p>itakonazol ali flukonazol lahko zvišajo koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)</p> <p>Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega darunavirja lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. darunavir AUC<sub>24h</sub> ↑ 33 % (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)</p>	itakonazola ne sme preseči 200 mg.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in okrepljenega darunavirja se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in okrepljenega darunavirja kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48 in 60	<p>artemeter AUC ↓ 16 %</p> <p>artemeter C<sub>min</sub> ↔</p> <p>artemeter C<sub>max</sub> ↓ 18 %</p> <p>dihidroartemisinin AUC ↓ 18 %</p> <p>dihidroartemisinin C<sub>min</sub> ↔</p> <p>dihidroartemisinin C<sub>max</sub> ↓ 18 %</p> <p>lumefantrin AUC ↑ 175 %</p> <p>lumefantrin C<sub>min</sub> ↑ 126 %</p> <p>lumefantrin C<sub>max</sub> ↑ 65 %</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 13 %</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	Kombinacija okrepljenega darunavirja in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj odpornosti (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva. Kombinacija rifampicina in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan	<p>rifabutin AUC** ↑ 55 %</p> <p>rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND</p> <p>rifabutin C<sub>max</sub>** ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53 %</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68 %</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39 %</p> <p>** vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovek)</p>	Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo z darunavirjem in ritonavirjem, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75 % (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih

	<p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdraviloma darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetyl rifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovek) je bila zvečana 1,6-krat, <math>C_{max}</math> pa je ostala primerljiva.</p> <p>Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>(Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A.) Pri sočasni uporabi darunavirja s 100 mg ritonavirja in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice. Glede na varnostni profil kombinacije zdravil darunavir/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil darunavir/ritonavir.</p> <p>Na osnovi podatkov, pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75 % zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p> <p>Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in z rifabutinom ni priporočljiva.</p>
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus irinotekan</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil.</p> <p>Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana z okrepljenim darunavirjem ni priporočljiva.</p>
<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
<p>kvetiapin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapienom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>perfenazin risperidon tioridazin lurazidon pimozid sertindol</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda treba zmanjšati odmere teh zdravil. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lurazidonom, s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
<p>karvedilol metoprolol</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša</p>	<p>Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja z antagonisti</p>

timolol	plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar ta zdravila uporabljate z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
Kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom)	Flutikazon: v klinični študiji, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazona pomembno zvečale, medtem ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja 82 %–89 %). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.  Drugi kortikosteroidi: interakcij niso preučevali. Ob sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem se lahko plazemske koncentracije teh zdravil zvišajo, serumske koncentracije kortizola pa znižajo.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kortikosteroidov (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A lahko zveča tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze.  Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A, ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, bolnike pa je treba spremljati glede sistemskih kortikosteroidnih učinkov.  O uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s CYP3A, npr. beklometazon, pa je treba razmisliti, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemsko danega deksametazona in okrepljenega darunavirja je potrebna previdnost.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja lahko zviša plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati, kako bolnik prenaša bosentan. Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in z bosentanom ni priporočljiva.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
elbasvir/grazoprevir	Okrepljen darunavir lahko zveča izpostavljenost grazoprevirju.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije zdravil

	(zaviranje CYP3A in OATP1B)	elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko okrepljen darunavir zveča izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju. (zaviranje P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/3)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega darunavirja se ne smejo uporabljati pripravki, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COAREDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči mioopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lovastatinom ali s simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3- do 4-krat atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5- do 10-krat atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-krat #darunavir/ritonavir  atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> skupaj s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljen darunavir, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in okrepljenega darunavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov s kombinacijo darunavir/ritonavir  rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup>	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega darunavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.

	§ s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg	
<b>DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE</b>		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da uporaba okrepljenega zdravila darunavir, kadar je sočasno uporabljeno z lomitapidom zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Okrepljen darunavir lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus tacrolimus everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.  Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega darunavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon individualni odmerki od 55 mg do 150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 % Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi z zdraviloma darunavir/kobicistat pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC za kobicistat).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim darunavirjem prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda treba prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
fentanil oksikodon tramadol	Po teoretični presoji lahko sočasna uporaba okrepljenega zdravila darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
drosipirenon	drosipirenon AUC ↑ 58% <sup>e</sup>	Pri sočasni uporabi zdravila

etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkrat na dan)	drospirenon $C_{min}$ ND <sup>ε</sup> drospirenon $C_{max}$ ↑ 15% <sup>ε</sup> etinilestradiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> etinilestradiol $C_{min}$ ND <sup>ε</sup> etinilestradiol $C_{max}$ ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> s kombinacijo darunavir/kobicistat	darunavir z zdravili, ki vsebujejo drospirenon je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinilestradiol $C_{min}$ ↓ 62 % <sup>β</sup> etinilestradiol $C_{max}$ ↓ 32 % <sup>β</sup> noretindron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretindron $C_{min}$ ↓ 30 % <sup>β</sup> noretindron $C_{max}$ ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s kombinacijo darunavir/ritonavir	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in okrepljenega darunavirja je priporočljiva uporaba alternativnih ali dodatnih kontracepcijskih metod. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.
<b>ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORJEV</b>		
naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA 5 (PDE-5)</b>		
Za zdravljenje motenj erekcije avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	V študiji medsebojnih delovanj <sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafila in enkratnega odmerka 25 mg sildenafila skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.	Kombinacija avanafila in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba okrepljenega darunavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.
Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije sildenafil tadalafil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafila ali tadalafila (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in okrepljenega darunavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafila ali tadalafila. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafila (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) skupaj z okrepljenim darunavirjem niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in sildenafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafila (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim darunavirjem ni priporočljiva.
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir $C_{min}$ ↔ <sup>#</sup> darunavir $C_{max}$ ↔	Okrepljen darunavir lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.

<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspirone klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zoldipem          midazolam (peroralna oblika) triazolam	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba z okrepljenim darunavirjem lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.  Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in okrepljenega darunavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3- do 4-kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolama.	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.  Če je treba okrepljen darunavir uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.  Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in triazolama oziroma peroralnega triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ZDRAVLJENJE PREZGODNJE EJAKULACIJE</b>		
dapoksetin	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in dapoksetina je kontraindicirana.
<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL</b>		
fesoterodin solifenacin	Niso preučevali.	Zdravilo je treba uporabljati previdno. Spremljati je treba neželene učinke fesoteradina ali solifenacina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fesoterodina ali solifenacina.

<sup>#</sup> Izvedene so bile študije z odmerki darunavirja, manjšimi od priporočenih ali z drugačnim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje).

<sup>†</sup> Učinkovitost in varnost sočasne uporabe darunavirja skupaj s 100 mg ritonavirja in z drugimi zaviralci proteaz HIV (npr. (fos)amprenavir in tipranavir) pri bolnikih okuženih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaz večinoma ni priporočljivo.

<sup>‡</sup> Izvedena je bila študija s 300 mg dizoproksiltenofovirat fumarata enkrat na dan.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavje 5.2), kar je lahko povezano s povečanim tveganjem za neuspešnost zdravljenja in s povečanim tveganjem za prenos virusa HIV na otroka. Zato se zdravljenja s kombinacijo darunavir/kobicistat ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem s to kombinacijo zanosijo, pa je treba razmisliti o prehodu na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih.

Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo zdravilo Darunavir Krka.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

V kombinaciji s kobicistatom ali z ritonavirjem darunavir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem z režimi, ki so vključevali darunavir s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n = 2613 bolnikov, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in ki so se začeli zdraviti z zdraviloma darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3 % preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna kot varnost zdravil darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdraviloma darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

V kliničnem preskušanju faze III (GS-US-216-130) s kombinacijo darunavir/kobicistat (n = 313 bolnikov, ki se še niso ali so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili) je imelo 66,5 % preiskovancev vsaj en neželen učinek. Povprečno je zdravljenje trajalo 58,4 tedne. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili diareja (28 %), navzea (23 %) in izpuščaj (16 %). Resni neželeni



učinki so diabetes melitus, preobčutljivost (za učinkovino), sindrom obnove imunskega odgovora, izpuščaj in bruhanje.

Za podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

#### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 2. Neželeni učinki kombinacije darunavir/ritonavir opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila.**

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija
redki	zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (za zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotopina v krvi
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost proti insulinu, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti, poslabšanje spomina, zaspanost
redki	sinkopa, konvulzije, agevzija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtoglavica

<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezijska v ustih
redki	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze
občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamilttransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska, bolečine v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiazna, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšan ledvični očistek kreatinina
redki	kristalna nefropatija <sup>§</sup>

<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

§ Neželeni učinek je bil ugotovljen v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila. V skladu z navodili za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (revizija 2, september 2009) so pogostnost tega neželenega učinka v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila ugotavljali s pomočjo "pravila trikratnika" ("Rule of 3").

### Preglednica 3. Neželeni učinki darunavirja/kobicistata opaženi pri odraslih bolnikih.

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (za zdravilo)
občasni	vnetni sindrom imunske obnove
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	anoreksija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca, zvišane koncentracije encimov trebušne slinavke
občasni	akutni pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov
Občasni	hepatitis*, citolitično hepatitis*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makularnim, makulopapularnim, eritematoznim, pruritičnim, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
Pogosti	angioedem, srbenje, urtikarija
Redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*, Stevens-Johnsonov sindrom*
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti	mialgija
Občasni	osteonekroza*
<i>Bolezni sečil</i>	
redki	kristalna nefropatija*§
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost
občasni	astenija

<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi

\* v kliničnih preskušanjih darunavirja/kobicistata o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar so jih opazili pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir in so pričakovani tudi pri uporabi kombinacije darunavir/kobicistat

§ Neželeni učinek je bil ugotovljen v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila. V skladu z navodili za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (revizija 2, september 2009) so pogostnost tega neželenega učinka v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila ugotavljali s pomočjo "pravila trikratnika" ("Rule of 3").

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal blag do zmeren izpuščaj. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4. V študiji z eno samo skupino preiskovancev, v kateri so preskušali 800 mg darunavirja enkrat na dan v kombinaciji s 150 mg kobicistata enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, je 2,2 % bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri režimu odmerjanja zdravil darunavir/ritonavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi z režimom odmerjanja, ki je vključeval samo darunavir/ritonavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca povezan z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilikih*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanah krvavitvah pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti uporabe darunavirja skupaj z ritonavirjem po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli tablete darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do

< 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli peroralno suspenzijo darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli tablete darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem darunavirja skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1600 mg darunavirja v tabletah v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje darunavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja darunavirja sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in z opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

#### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti

laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi EC<sub>50</sub> v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi EC<sub>50</sub> od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC<sub>50</sub> so precej nižje od 50 % razpona koncentracij, ki so toksične za celice – od 87 µM do > 100 µM.

### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega proti darunavirju, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo za darunavir (razpon: 23- do 50-krat), so imeli do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov za darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje *TITAN* in združeni podatki preskušanj *POWER* 1, 2, 3 in *DUET* 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če so bile ob začetku zdravljenja prisotne ali so se med zdravljenjem razvile ≥ 3 mutacije, povezane z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V).

Povečevanje stopnje spremembe (FC – *fold change*) začetne vrednosti EC<sub>50</sub> je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z začetno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so odporni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir, so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih virusov HIV so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za zaviralce proteaz (PI – *protease inhibitors*) pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

#### **Preglednica 4. Razvoj mutacij proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za zaviralce proteaz (PI – *protease inhibitors*) pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.**

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 298
Celokupno število viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Bolniki, pri	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)

katerih nikoli ni bilo odziva				
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
Primarne (velike) mutacije PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti za PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, 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
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> ne-VF (virologic failure) cenzuriran algoritem TLOVR (time to loss of virologic response), na osnovi HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNK < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3309 kliničnih izolatov, odpornih proti amprenavirju, atazanavirju, indinavirju, lopinavirju, nelfinavirju, ritonavirju, sakvinavirju in/ali tipranavirju, kar pomeni, da virusi, odporni proti večini zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

V preskušanju *ARTEMIS* pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja niso opazili navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz.

V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja niso opazili navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz HIV.

### Klinični izidi

Učinek farmakokinetičnega ojačevalca, ki ni ritonavir, na darunavir so ocenili v študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 800 mg darunavirja skupaj s 100 mg ritonavirja ali z drugim farmakokinetičnim ojačevalcem enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega z drugim farmakokinetičnim ojačevalcem, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem.

### Odrasli bolniki

*Učinkovitost 800 mg darunavirja enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART*

Dokazi o učinkovitosti zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (*ARTEMIS*), pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali kombinaciji darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovni režim zdravljenja, ki je bil sestavljen iz 300 mg tenofovirdizoproksil fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

Preglednica prikazuje podatke analize učinkovitosti po 48 tednih in 96 tednih preskušanja *ARTEMIS*:

### **Preglednica 5. Podatki analize učinkovitosti po 48 tednih in 96 tednih preskušanja *ARTEMIS*.**

ARTEMIS						
	48. teden <sup>a</sup>			96. teden <sup>b</sup>		
<i>Izidi</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan	razlika v zdravljenj u (95 % IZ razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 m g enkrat na dan n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 m g na dan n = 346	razlika v zdravljenj u (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>c</sup> vsi bolniki	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Z začetno konc. HIV-RNK < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Z začetno konc. HIV-RNK ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Z začetnim št. celic CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Z začetnim št. celic CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> podatki na osnovi analiz po 48. tednu

<sup>b</sup> podatki na osnovi analiz po 96. tednu

<sup>c</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>d</sup> na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

<sup>e</sup> bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0

Z analizo po 48 tednih zdravljenja so dokazali neinferiornost (pri vnaprej določeni 12 % meji neinferiornosti) virološkega odziva (določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) na zdravljenje s kombinacijo darunavir/ritonavir tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT – *Intent-To-Treat*), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila skladno s protokolom (OP – *On Protocol*). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

*Učinkovitost 800 mg darunavirja enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART*

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene mutacije, povezane z odpornostjo proti darunavirju (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1000 kopij/ml. Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico



v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimiziran osnovni režim zdravljenja (OBR)  $z \geq 2$  NRTI.

**Preglednica 6. Podatki o učinkovitosti v preskušanju ODIN.**

ODIN			
Izidi	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR n = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR n = 296	razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6 % (198/255) 35,9 % (14/39)	73,2 % (194/265) 51,6 % (16/31)	4,4 % (-3,0; 11,9) -15,7 % (-39,2; 7,7)
Z začetnim št. celic CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l) ≥ 100 < 100	75,1 % (184/245) 57,1 % (28/49)	72,5 % (187/258) 60,5 % (23/38)	2,6 % (-5,1; 10,3) -3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1 tip B tip AE tip C ostali <sup>c</sup>	70,4 % (126/179) 90,5 % (38/42) 72,7 % (32/44) 55,2 % (16/29)	64,3 % (128/199) 91,2 % (31/34) 78,8 % (26/33) 83,3 % (25/30)	6,1 % (-3,4; 15,6) -0,7 % (-14,0; 12,6) -6,1 % (-2,6; 13,7) -28,2 % (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

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

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF – Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odziv (določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan neinferioren (pri vnaprej določeni 12 % meji neinferiornosti) v primerjavi z zdravljenjem s kombinacijo darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri ITT kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART, ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM), ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopij/ml ali s številom celic CD4+ < 100 celic x 10<sup>6</sup>/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

Pediatrični bolniki

*Pediatrični bolniki brez izkušenj z ART, stari 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg*  
**DIONE** je odprto preskušanje faze III, v katerem so ocenili farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki še niso imeli izkušenj z ART, starih od 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli zdravili darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNKv plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

**Tabela 7. Podatki o učinkovitosti v preskušanju *DIONE*.**

DIONE	
<i>Izidi po 48. tednu</i>	darunavir/ritonavir n = 12
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost v odstotkih	14
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost <sup>b</sup>	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za $\geq 1,0 \log_{10}$ glede na začetno vrednost	100 %

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0

Za dodatne rezultate kliničnih študij pri bolnikih z izkušnjami z ART glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 600 mg tablete.

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovnim režimom so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 36 nosečnicah (18 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 31 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi s kobicistatom ali z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih, okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Kobicistat in ritonavir zavirata CYP3A in tako močno zvišata plazemske koncentracije darunavirja.

Za podatke o farmakokinetičnih lastnostih kobicistata glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5–4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37 % in se je zvečala na približno 82 % v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti kobicistata ali ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete darunavirja

jemati s kobicistatom ali z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja, danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

### Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoencimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja, označenega s  $^{14}\text{C}$ , pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

### Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5 % danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9 %. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2 % danega odmerka, v seču pa 7,7 %. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije darunavir/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do < 6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerka kombinacije darunavir/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih,

starih 3 do < 6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravil darunavir/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih, in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil darunavir/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje z ART in so brez mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### Starostniki

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n = 12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### Spol

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### Okvara ledvic

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30–60 ml/min, n = 20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja darunavirja z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n = 8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n = 8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi darunavirja. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

### **Preglednica 8. Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu**

<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost $\pm$ SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n = 12) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n = 12)	<b>Obdobje po porodu (6–12 tednov)</b> (n = 12)

$C_{max}$ , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

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

**Preglednica 9. Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu.**

Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 17)	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 15)	Obdobje po porodu (6–12 tednov) (n = 16)
$C_{max}$ , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> in  $C_{min}$  za 28 %, 26 % oziroma 26 % manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$  in AUC<sub>12h</sub> za 18 % oziroma 16 % manjše, vrednosti  $C_{min}$  pa za 2 % večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> in  $C_{min}$  za 33 %, 31 % oziroma 30 % manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> in  $C_{min}$  za 29 %, 32 % oziroma 50 % manjše kot v obdobju po porodu.

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan med nosečnostjo povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju. Pri ženskah, ki so prejemale kombinacijo darunavir/kobicistat v drugem trimesečju nosečnosti, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> in  $C_{min}$  nižje za 49%, 56% oziroma 92% kot v obdobju po porodu. Pri ženskah, ki so prejemale to kombinacijo v tretjem trimesečju nosečnosti pa so bile celokupne vrednosti darunavirja  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> in  $C_{min}$  nižje za 37%, 50% oziroma 89% kot v obdobju po porodu. Bistveno manj je bilo tudi nevezane frakcije, vključno s znižanjem  $C_{min}$  za približno 90%. Glavni razlog za tako majhno izpostavljenost je znatno zmanjšanje izpostavljenosti kobicistatu zaradi z nosečnostjo povezane indukcije encimov (glejte spodaj).

**Preglednica 10. Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po odmerjanju kombinacije darunavir/kobicistat v odmerkih 800/150 mg enkrat na dan v okviru protiretrovirusnega režima med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu.**

Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=7)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=6)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=6)
$C_{max}$ , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Med nosečnostjo je bila izpostavljenost kobicistatu manjša, kar je lahko povzročilo zmanjšano okrepitev darunavirja. V drugem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub>, in  $C_{min}$  kobicistata za 50%, 63%, oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu. V tretjem trimesečju

nosečnosti so bile vrednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$ , in  $C_{min}$  kobicistata za 27%, 49% oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih teles in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (0,5-kratnik AUC) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje

ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
hidroksiopropilceluloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid)  
magnezijev stearat (E470b)

*Filmska obloga:*

polivinilalkohol  
makrogol  
titanov dioksid (E171)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172) – samo v 400 mg filmsko obloženih tabletah  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*400 mg filmsko obložene tablete:*

Plastenka (HDPE), za otroke varna polipropilenska zaporka s sušilnim sredstvom, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb:

- 30 tablet: 1 plastenka s 30 filmsko obloženimi tabletami

- 60 tablet: 2 platenki s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 90 tablet: 3 platenke s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 180 tablet: 6 platenk s 30 filmsko obloženimi tabletami

*800 mg filmsko obložene tablete:*

Platenka (HDPE), za otroke varna polipropilenska zaporka s sušilnim sredstvom, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb:

- 30 tablet: 1 platenka s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 90 tablet: 3 platenke s 30 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*400 mg filmsko obložene tablete:*

30 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/001  
 60 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/002  
 90 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/003  
 180 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/004

*800 mg filmsko obložene tablete:*

30 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/009  
 90 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/010

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. januar 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 9. november 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. IME ZDRAVILA

Darunavir Krka 600 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžasto rjave, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako S2 na eni strani.  
Velikost tablet: 19 x 10 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Darunavir Krka je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavje 4.2).

Darunavir Krka 600 mg tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri odraslih bolnikih, ki imajo izkušnje s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART – *antiretroviral therapy*), vključno s tistimi, ki so prejeli že več različnih vrst zdravljenj.
- za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 pri pediatričnih bolnikih, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 15 kg.

Pri odločanju o uvedbi zdravljenja z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je treba skrbno upoštevati zgodovino zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezanih z različnimi učinkovinami. Izvidi genotipskega in fenotipskega testiranja (če so na voljo) ter zgodovina zdravljenja morajo biti vodilo pri uporabi darunavirja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

#### Odmerjanje

Darunavir je treba vedno dajati peroralno skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z darunavirjem morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Darunavir Krka 600 mg filmsko obložene tablete se ne smejo žvečiti ali drobiti. Ta jakost ni primerna za odmerke, manjše od 600 mg. S tem zdravilom ni možno doseči vseh pediatričnih odmerkov. Na voljo so druge jakosti tablet in formulacije darunavirja.

#### *Odrasli bolniki z izkušnjami z ART*

Priporočljivo je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano. Darunavir Krka 600 mg tablete lahko uporabljate za režim odmerjanja 600 mg dvakrat na dan.

#### *Odrasli bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART*

Priporočila za odmerjane pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete.

#### *Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*

Odmerek darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

### **Preglednica 1. Priporočeni odmerki darunavirja in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)**

<b>Telesna masa (kg)</b>	<b>Odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

#### *Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART*

Običajno priporočeno odmerjanje je darunavir dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano. Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml ter število celic CD4+ ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/l, lahko uporabljate režim odmerjanja darunavirja in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Priporočeni odmerek darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je določen glede na telesno maso in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan).

### **Preglednica 2. Priporočeni odmerki darunavirja in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART (starih 3 do 17 let).**

<b>Telesna masa (kg)</b>	<b>Odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>Odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	375 mg darunavirja/50 mg ritonavirja dvakrat na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	450 mg darunavirja/60 mg ritonavirja dvakrat na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja dvakrat na dan

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, se priporoča testiranje genotipa HIV. Kadar testiranje genotipa HIV ni mogoče, se pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli zaviralcev proteaz HIV, priporoča odmerjanje zdravil darunavir/ritonavir enkrat na dan in pri bolnikih, ki so že prejeli zaviralce proteaz HIV, odmerjanje dvakrat na dan.

#### *Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

Če je bil odmerek darunavirja in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je

po navadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čim prej vzame predpisani odmerek darunavirja in ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od časa, ko je odmerek po navadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

To navodilo temelji na 15 urnem razpolovnem času darunavirja v prisotnosti ritonavirja in na priporočenem režimu odmerjanja na približno 12 ur.

Če bolnik bruha v roku 4 ur od zaužitja zdravila, naj čimprej vzame dodaten odmerek darunavirja skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano. Če bolnik bruha po več kot 4 urah od takrat, ko je vzel zdravilo, mu ni treba vzeti novega odmerka darunavirja skupaj z ritonavirjem, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Starostniki*

Podatkov pri tej populaciji je malo, zato je pri uporabi darunavirja v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Darunavir se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka, vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi darunavirja pri teh bolnikih. Ni podatkov o farmakokinetiki darunavirja pri bolnikih z okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju zveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se darunavir pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Zdravili darunavir/ritonavir se ne smeta uporabljati pri otrocih s telesno maso, manjšo od 15 kg, ker odmerjanja pri tej populaciji ni bilo mogoče določiti pri zadostnem številu bolnikov (glejte poglavje 5.1). Zdravili darunavir/ritonavir se ne smeta uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Odmerek zdravil darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso je naveden v zgornjih preglednicah.

##### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno. Kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2).

#### Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Kombinacija rifampicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje s kombinacijo zdravil lopinavir/ritonavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasno jemanje z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in učinkovin, pri katerih je očistek v veliki meri odvisen od CYP3A in pri katerih so zvišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin
- amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter (glejte poglavje 4.5)
- alkaloidi ergot (npr. dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurazidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (glejte poglavje 4.5)
- triazolam, midazolam s peroralnim odmerjanjem (za opozorila pri peroralnem odmerjanju midazolama glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin in lomitapid (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor (glejte poglavje 4.5)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti proti darunavirju.

Darunavir se mora vedno uporabljati peroralno z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z darunavirjem morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Zvečanje odmerka ritonavirja nad vrednost, priporočeno v poglavju 4.2, ni pomembno vplivalo na koncentracijo darunavirja. Odmerka ritonavirja ni priporočljivo spreminjati.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1-kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1-kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki z izkušnjami z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM), ali imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100\ 000$  kopij/ml ali število celic CD4+  $< 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja darunavirja v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimiziranim osnovnim režimom zdravljenja (OBR – *Optimised Background Regimen*) z  $\geq 2$  NRTI. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen podtipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična populacija

Uporaba darunavirja pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let ali s telesno maso, manjšo od 15 kg, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

#### Nosečnost

Kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko dodatno zmanjšajo izpostavljenost darunavirju, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Starostniki

Ker so podatki o uporabi darunavirja pri bolnikih, starih 65 let ali več, omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju (n = 3063) se je pri 0,4 % bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko (< 0,1 %). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdraviloma darunavir/ritonavir takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki so prejeli darunavir/ritonavir skupaj z raltegravirjem, se je izpuščaj pojavljal pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez darunavirja (glejte poglavje 4.8).

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi darunavirja pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za sulfonamide je potrebna previdnost.

### Hepatotoksičnost

Pri uporabi darunavirja se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja (n = 3063) se je hepatitis pojavil pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje z zdraviloma darunavir/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdraviloma darunavir/ritonavir je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem zvišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, kar še posebej velja v prvih mesecih zdravljenja z darunavirjem v kombinaciji z ritonavirjem.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdraviloma darunavir/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti darunavirja, zato je darunavir pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindiciran. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter darunavir uporabljati

previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerjanja kombinacije zdravil darunavir/ritonavir niso potrebna. Ker se darunavir in ritonavir v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo. Zato pri teh bolnikih posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebna (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Bolniki s hemofilijo*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Osteonekroza

Kljub temu da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, večjim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART – *Combination Antiretroviral Therapy*). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet če, se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z darunavirjem in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega. Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je zaradi varnosti potrebno spremljanje. Za podrobnejše podatke o medsebojnih delovanjih z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Pri uporabi kombinacije efavirenz in okrepljenega zdravila darunavir enkrat na dan se  $C_{min}$  darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravilo darunavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteina (P-gp; glejte poglavji 4.3 in 4.5) so poročali o življenjsko nevarnih medsebojnih delovanjih zdravil ter smrtnih primerih.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

##### Zdravila na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem

Darunavir in ritonavir sta zaviralca CYP3A, CYP2D6 in P-gp. Sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A in/ali CYP2D6 ali jih prenaša P-gp, lahko povzroči zvečano sistemsko izpostavljenost takšnim zdravilom, kar bi lahko zvečalo ali podaljšalo njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Sočasna uporaba učinkovin darunavir/ritonavir z zdravili z aktivnim presnovkom (aktivnimi presnovki), ki jih tvori CYP3A lahko zniža plazemske koncentracije tega aktivnega presnovka (aktivnih presnovkov) in potencialno vodi v izgubo terapevtskega učinka (glejte Preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili spodaj).

Zdravilo darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemsko izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (majhna terapevtska širina) (glejte poglavje 4.3).

Celokupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je privedel do približno 14-kratnega zvečanja sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Darunavir smete torej uporabljati samo v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Klinična študija, v kateri so uporabljali mešanico učinkovin, ki se presnavljajo s citokromi CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je v prisotnosti učinkovin darunavir/ritonavir pokazala zvečanje aktivnosti CYP2C9 in CYP2C19 ter zmanjšanje aktivnosti CYP2D6, kar lahko pripišemo prisotnosti majhnega odmerka ritonavirja. Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2D6 (flekainid, propafenon, metoprolol), lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (varfarin) in CYP2C19 (metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Kljub temu da so učinke na CYP2C8 preskušali samo *in vitro*, lahko sočasna uporaba darunavirja, ritonavirja in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoprotein, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili).

##### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost zdraviloma darunavir/ritonavir

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki zavirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in

ritonavirja in posledično zviša plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir, protiglivični azoli, kot je klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

### Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Interakcije med kombinacijo zdravil darunavir/ritonavir in drugimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici. Smer puščice je za vsak farmakokinetični parameter določena na osnovi 90 % intervala zaupanja geometričnega povprečnega razmerja, ki je znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80–125% spremembe (ni podatka je prikazano z "ND").

Številne študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (označene z # v spodnji preglednici) so bile opravljene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega, ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje varnosti zdravila.

Seznam primerov medsebojnega delovanja med posameznimi učinkovinami v spodnji preglednici ni popoln, zato je treba za vsako zdravilo, ki se jemlje sočasno z darunavirjem, pregledati podatke o poti presnove, interakcijah, morebitnih tveganjih in posebnih ukrepih ob sočasni uporabi.

### **Preglednica 3. Medsebojna delovanja z drugimi zdravili in priporočila za odmerjanje.**

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<b>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</b>		
dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * * medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC $\downarrow$ 9 % didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16 % darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$	Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju zdravil darunavir/ritonavir.
dizoproksiltenofovirat 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC $\uparrow$ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> $\uparrow$ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 24 % #darunavir AUC $\uparrow$ 21 % #darunavir C <sub>min</sub> $\uparrow$ 24 % #darunavir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 16 % ( $\uparrow$ tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z dizoproksiltenofoviratom, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.
emtricitabin/alafenamidtenofovirat	alafenamidtenofovirat $\leftrightarrow$	Priporočeni odmerek



	tenofovir	emtricitabin/alafenamidtenofovirata v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja je 200/10 mg enkrat na dan.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice, in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % # darunavir AUC ↓ 13 % # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirensa zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavirja zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirensu morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem. Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in zdravili darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir se skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z 200 mg etravirina dvakrat na dan lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % # koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki (↑ nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
<b>Zaviralci proteaz HIV – brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>†</sup></b>		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg	Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.

	enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan	
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan	Pri uporabi v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja bo v primeru intolerance morda treba zmanjšati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.
sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % sakvinavir AUC ↓ 6 % sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18 % sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6 % sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrat na dan	Kombiniranje darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in s sakvinavirjem ni priporočljivo.
<b>Zaviralci proteaz HIV – z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>‡</sup></b>		
lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan  lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom	Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40 %. Zato je sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavir kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C <sub>min</sub> ND maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129 %	Pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja naj bo

	koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj	odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV <math>\alpha 1</math></b>		
alfuzosin	Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja z alfuzosinom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANESTETIKI</b>		
alfentanil	Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja
<b>ANTIARITMIKI/ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS</b>		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon  amjodaron bepridil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če je na voljo.  Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amjodaronom, bepridilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin enkratni odmerek 0.4 mg	digoksin AUC $\uparrow$ 61 % digoksin $C_{min}$ ND digoksin $C_{max}$ $\uparrow$ 29 % ( $\uparrow$ digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo zdravili darunavir/ritonavir, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC $\uparrow$ 57 % klaritromicin $C_{min}$ $\uparrow$ 174 % klaritromicin $C_{max}$ $\uparrow$ 26 % #darunavir AUC $\downarrow$ 13 % #darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 1 % #darunavir $C_{max}$ $\downarrow$ 17 % pri kombiniranju z zdraviloma darunavir/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne ( $\uparrow$ klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.  Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		
apiksaban rivaroksaban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – direct oral anticoagulant), ki se presnavljajo s CYP3A4 in jih

		prenaša P-gp, ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za krvavitve.
dabigatran eteksilat edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir enkratni odmerek 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%	darunavir/ritonavir: Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in zdravila darunavir/ritonavir je treba razmisliti o kliničnem spremljanju in/ali zmanjšanju odmerka DOAC.
tikagrelor	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in tikagrelorja zviša koncentracije tikagrelorja (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina).	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in tikagrelorja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klopidogrel	Niso preučevali. Pričakovati je, da sočasna uporaba klopidogrela z okrepljenim darunavirjem zniža plazemske koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela, kar lahko zmanjša antitrombotično aktivnost klopidogrela.	Sočasna uporaba klopidogrela in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva. Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja.	Ob sočasni uporabi varfarina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR – <i>International Normalised Ratio</i> ).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija encimov CYP450)	Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov zdravil darunavir/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba kombinacije darunavir/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti zdravil darunavir/ritonavir morda treba odmerke karbamazepina zmanjšati za 25 % do 50 %.
klonazepam	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja s klonazepamom lahko zviša	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja s klonazepamom je priporočljivo klinično spremljanje

	koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	bolnika.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan  sertralin 50 mg enkrat na dan  amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi antidepresivov in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začnajo zdravljenje z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.  Če je navedene antidepresive treba uporabljati z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>ANTIEMETIKI</b>		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450)	Vorikonazol se ne sme uporabljati sočasno z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganjem upravičuje uporabo vorikonazola.
flukonazol izavukonazol itakonazol posakonazol  klotrimazol	Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije antimikotikov in posakonazol, itakonazol ali flukonazol lahko zvišajo koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)  Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC <sub>24h</sub> darunavirja za 33% (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetno funkcijo potrebujejo zdravljenje z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetno okvaro je kombinacija kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

		in 4.4).
<b>ANTIMALARIKI</b>		
artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48 in 60	<p>artemeter AUC ↓ 16 %  artemeter C<sub>min</sub> ↔  artemeter C<sub>max</sub> ↓ 18 %  dihidroartemisinin AUC ↓ 18 %  dihidroartemisinin C<sub>min</sub> ↔  dihidroartemisinin C<sub>max</sub> ↓ 18 %  lumefantrin AUC ↑ 175 %  lumefantrin C<sub>min</sub> ↑ 126 %  lumefantrin C<sub>max</sub> ↑ 65 %  darunavir AUC ↔  darunavir C<sub>min</sub> ↓ 13 %  darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	Kombinacija darunavirja in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
<b>UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar tega lahko vodi v virološko neuspešnost in razvoj odpornosti (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Kombinacija rifampicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan	<p>rifabutin AUC** ↑ 55 %  rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND  rifabutin C<sub>max</sub>** ↔  darunavir AUC ↑ 53 %  darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68 %  darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39 %  ** vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovke)  Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z zdraviloma darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilrifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovke) je bila zvečana 1,6-krat, C<sub>max</sub> pa je ostala primerljiva.  Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.  (Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A.) Pri sočasni uporabi darunavirja s 100 mg ritonavirja in rifabutina (150 mg</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo darunavirja in ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75 % (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.  Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice.  Glede na varnostni profil kombinacije zdravil darunavir/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka zdravil darunavir/ritonavir.  Na osnovi podatkov, pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75 % zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p>

	rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin         everolimus irinotekan	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.  Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo (glejte poglavje 4.3).
perfenazin risperidon tioridazin lurazidon pimozid sertindol	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil. Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z lurazidonom, s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi darunavirja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar ta zdravila dajete skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih neželenih učinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
Kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom)	Flutikazon: v klinični študiji, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazona pomembno zvečale,	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s kortikosteroidi (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A, lahko zveča tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo

	<p>medtem ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja 82 %–89 %). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.</p> <p>Drugi kortikosteroidi: interakcij niso preučevali. Ob sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko plazemske koncentracije teh zdravil zvišajo, serumske koncentracije kortizola pa znižajo.</p>	<p>nadledvične žleze.</p> <p>Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A, ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, bolnike pa je treba spremljati glede sistemskih kortikosteroidnih učinkov.</p> <p>O uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s CYP3A, npr. beklometazon, pa je treba razmisliti, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju.</p>
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemske dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemske danega deksametazona in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati, kako bolnik prenaša bosentan.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
elbasvir/grazoprevir	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje CYP3A in OATP1B)	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacije zdravil elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko okrepljen darunavir zveča izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju. (zaviranje P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/3)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se ne smejo uporabljati pripravki, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno



		jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COAREDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z lovastatinom ali s simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3- do 4-krat atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5- do 10-krat atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-krat #darunavir/ritonavir	Če želite uporabljati atorvastatin in darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na osnovi objavljenih podatkov s kombinacijo darunavir/ritonavir	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
<b>DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE</b>		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da okrepljen darunavir, kadar je sočasno uporabljen z lomitapidom zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus tacrolimus everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva. Sočasna uporaba everolimusa in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni

	(zaviranje CYP3A)	priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon individualni odmerki od 55 mg do 150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z zdraviloma darunavir/ritonavir prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z zdraviloma darunavir/ritonavir verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
fentanil oksikodon tramadol	Po teoretični presoji lahko sočasna uporaba okrepljenega darunavirja zviša plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
drosipirenon etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkrat na dan)	Kombinacije darunavir/ritonavir niso preučevali.	Pri sočasni uporabi darunavirja z zdravili, ki vsebujejo drosipirenon je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.
etinilestradiol noretisteron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> noretindron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> s kombinacijo darunavir/ritonavir	Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljiva uporaba alternativnih ali dodatnih kontracepcijskih metod. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.
<b>ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORJEV</b>		
naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIP A 5 (PDE-5)</b>		
Za zdravljenje motenj erekcije avanafil	V študiji medsebojnih delovanj# je bila sistemska izpostavljenost	Kombinacija avanafila in darunavirja skupaj z majhnim

sildenafil tadalafil vardenafil	sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.	odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.
Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije sildenafil tadalafil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafilu ali tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafilu ali tadalafilu. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) skupaj z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafilu (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
buspirone klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zoldipem	Niso preučevali. Pomirjevala/uspavala se obsežno presnavljajo s CYP3A. Sočasna uporaba z zdraviloma darunavir/ritonavir lahko povzroči veliko zvišanje koncentracij teh zdravil.	Pri sočasni uporabi darunavirja z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.  Če je treba darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, kar zagotavlja skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka
midazolam (peroralna oblika) triazolam	Sočasna uporaba parenteralnega midazolama in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko povzroči veliko zvišanje koncentracije tega benzodiazepina. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama in	

	drugih zaviralcev proteaz kažejo na možnost 3- do 4-kratnega zvečanja plazemskih koncentracij midazolama.	midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.  Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in triazolama ali peroralnega triazolama je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ZDRAVLJENJE PREZGODNJE EJAKULACIJE</b>		
dapoksetin	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in dapoksetina je kontraindicirana.
<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL</b>		
fesoterodin solifenacin	Niso preučevali.	Zdravilo je treba uporabljati previdno. Spremljati je treba neželene učinke fesoterodina ali solifenacina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fesoterodina ali solifenacina.

<sup>#</sup> Izvedene so bile študije z odmerki darunavirja, manjšimi od priporočenih ali z drugačnim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje).

<sup>†</sup> Učinkovitost in varnost sočasne uporabe darunavirja skupaj s 100 mg ritonavirja in z drugimi zaviralci proteaz HIV (npr. (fos)amprenavir in tipranavir) pri bolnikih okuženih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaz večinoma ni priporočljivo.

<sup>‡</sup> Izvedena je bila študija s 300 mg dizoproksiltenofovirat fumarata enkrat na dan.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Kadar se odločamo za uporabo protiretrovirusnih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV na novorojenčka, moramo v splošnem upoštevati podatke iz študij na živalih in klinične izkušnje pri nosečnicah.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja smemo uporabljati med nosečnostjo le, če morebitna korist odtehta možno tveganje.

### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih.

Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo zdravilo Darunavir Krka.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

### Plodnost

O učinkih darunavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri dajanju darunavirja podganam ni bilo učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V kombinaciji z ritonavirjem darunavir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem z režimi, ki so vključevali darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n = 2613 bolnikov, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in ki so se začeli zdraviti z zdraviloma darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3 % preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna kot varnost zdravil darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z zdraviloma darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

##### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 4. Neželeni učinki darunavirja/ritonavirja opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila.**

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
občasni	herpes simplex
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
občasni	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija
redki	zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (za zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, povišana koncentracija tirotopina v krvi
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
občasni	protin, anoreksija, zmanjšan tek, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa, hiperglikemija, odpornost proti insulinu, znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, povišana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi
<i>Psihiatrične motnje</i>	

pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti, poslabšanje spomina, zaspanost
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavlava
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pektoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih
redki	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze
občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamilttransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgijska, bolečine v udih, osteoporozna, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov

<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitaza, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšani ledvični očistek kreatinina
redki	kristalna nefropatija <sup>§</sup>
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

<sup>§</sup> Neželeni učinek je bil ugotovljen v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila. V skladu z navodili za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (revizija 2, september 2009) so pogostnost tega neželenega učinka v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila ugotavljali s pomočjo "pravila trikratnika" ("Rule of 3").

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal blag do zmeren izpuščaj. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri režimu odmerjanja darunavir/ritonavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi z režimom odmerjanja, ki je vključeval samo darunavir/ritonavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalca povezan z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let oziroma 2,4; 1,1 in 2,3 na 100 bolnikov let pri izpuščaju, povezanem z zdravilom. Izpuščaji, ki so se pojavljali v kliničnih preskušanjih so bili blagi do zmerni in niso vodili v prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

Pri uporabi zaviralcev proteaz, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar je čas do njihovega nastanka različen in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Krvavitve pri hemofilijah*

Obstajajo poročila o zvečanju spontanah krvavitvah pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na analizi podatkov o varnosti zdravila po 48 tednih iz treh preskušanj faze II. Ocenili so naslednje populacije bolnikov (glejte poglavje 5.1):

- 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, z izkušnjami z ART, ki so prejeli tablete darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), z izkušnjami z ART, ki so prejeli peroralno suspenzijo darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 12 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli tablete darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Celokupno je bil varnostni profil zdravila pri teh pediatričnih bolnikih podoben kot v odrasli populaciji.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Med 1968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1600 mg darunavirja v tabletah v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje darunavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja darunavirja sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in z opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE10.

#### Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}$  M).



Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi EC<sub>50</sub> v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi EC<sub>50</sub> od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC<sub>50</sub> so precej nižje od 50 % razpona koncentracij, ki so toksične za celice – od 87 µM do > 100 µM.

#### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega proti darunavirju, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo za darunavir (razpon: 23- do 50-krat), so imeli do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov za darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z izkušnjami z ART (preskušanje *TITAN* in združeni podatki preskušanj *POWER* 1, 2, 3 in *DUET* 1 in 2) so pokazali, da je bil virološki odziv na darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja zmanjšan, če so bile ob začetku zdravljenja prisotne ali so se med zdravljenjem razvile ≥ 3 mutacije, povezane z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V).

Povečevanje stopnje spremembe (FC – *fold change*) začetne vrednosti EC<sub>50</sub> je bilo povezano z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z začetno vrednostjo FC ≤ 10 so občutljivi, izolati s FC > 10 do 40 so manj občutljivi; izolati s FC > 40 so odporni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan, pri katerih je prišlo do virološke odpovedi in so bili na začetku preskušanj občutljivi za tipranavir, so v veliki večini primerov ostali občutljivi za tipranavir tudi po zdravljenju.

Najnižjo stopnjo razvoja odpornih virusov HIV so opazili pri bolnikih, ki niso imeli izkušenj z ART in so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij in zmanjšanje občutljivosti za zaviralce proteaz (PI) pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

#### **Preglednica 5. Razvoj mutacij in zmanjšanje občutljivosti za zaviralce proteaz (PI) pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.**

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 298
Celokupno število viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Bolniki, pri katerih	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)

nikoli ni bilo odziva				
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				
Primarne (velike) mutacije PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti za PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, 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
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> ne-VF (*virologic failure*) cenzuriran algoritem TLOVR (*time to loss of virologic response*), na osnovi HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNK < 400 kopij/ml)

<sup>b</sup> po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih proti amprenavirju, atazanavirju, indinavirju, lopinavirju, nelfinavirju, ritonavirju, sakvinavirju in/ali tipranavirju, kar pomeni, da virusi, odporni proti večini zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

V preskušanju ARTEMIS pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja niso opazili navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz.

### Klinični izidi

#### *Odrasli bolniki*

Rezultati kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART, so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete.

#### *Učinkovitost 600 mg darunavirja dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART*

Dokazi o učinkovitosti darunavirja z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z izkušnjami z ART temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v kliničnem preskušanju faze III (preskušanje *TITAN*) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja, na analizi podatkov po 48 tednih preskušanja faze III (*ODIN*) pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju, ter na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja iz kliničnih preskušanj faze IIb (preskušanja *POWER 1 in 2*) pri bolnikih z izkušnjami z ART z visoko stopnjo odpornosti proti PI.

*TITAN* je randomizirano, nadzorovano, odprto preskušanje faze III. V njem primerjajo kombinacijo darunavirja z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) s kombinacijo učinkovin lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, z izkušnjami z ART, ki še niso prejeli lopinavirja. V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimiziran osnovni režim zdravljenja (OBR), ki je vključeval najmanj 2 protiretrovirusni zdravili (NRTI z ali brez NNRTI).

V preglednici so prikazani podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja *TITAN*.

### **Preglednica 6. Podatki analize učinkovitosti po 48 tednih iz preskušanja *TITAN*.**

TITAN			
Izidi	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan +OBR n = 298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan +OBR n = 297	Razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)

HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Povprečna sprememba števila celic CD4+ glede na začetno vrednost (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

<sup>c</sup> neodzivni bolniki (NC (*Non Completer*) = F (*Failure*))

Po 48 tednih so dokazali neinferiornost (pri vnaprej določeni 12 % meji neinferiornosti) virološkega odziva (določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 400 in < 50 kopij/ml) na zdravljenje s kombinacijo darunavir/ritonavir tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT – *Intent-To-Treat*), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila skladno s protokolom (OP – *On Protocol*). Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN. Koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z zdraviloma darunavir/ritonavir, v primerjavi s 55,2 % v kraku študije z zdraviloma lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2 %, 95 % IZ (-2,8;13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene mutacije, povezane z odpornostjo proti darunavirju (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1000 kopij/ml. Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimiziran osnovni režim zdravljenja (OBR) z ≥ 2 NRTI.

#### Preglednica 7. Analiza učinkovitosti v študiji ODIN.

ODIN			
Izidi	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR n = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR n = 296	razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/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)
Z začetnim št. celic CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
tip B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
tip AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
tip C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

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

<sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti

<sup>e</sup> pripisane zadnje izmerjene vrednosti (LOCF – *Last Observation Carried Forward*)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odziv (določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan neinferioren (pri vnaprej določeni 12 % meji neinferiornosti) v primerjavi z zdravljenjem s kombinacijo darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri ITT kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART, ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM), ali s koncentracijo HIV-1 RNK  $\geq 100\,000$  kopij/ml ali s številom celic CD4+ < 100 celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

**POWER 1** in **POWER 2** sta randomizirani, nadzorovani preskušanja, v katerih so zdravljenje z darunavirjem, skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli režim z zaviralci proteaz po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj en režim z zaviralci proteaz neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali OBR, ki je vključeval najmanj 2 NRTI, z ali brez enfuvirtida (ENF).

Spodnja preglednica kaže podatke analize o učinkovitosti po 48 tednih in 96 tednih iz zbranih izsledkov preskušanj **POWER 1** in **POWER 2**.

**Preglednica 8. Združeni podatki preskušanj **POWER 1** in **POWER 2**.**

Izidi	48. teden			96. teden		
	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 131	kontrolna skupina n = 124	razlika v zdravljenju	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 131	kontrolna skupina n = 124	razlika v zdravljenju
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost ( $\times 10^6/l$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF – Last Observation Carried Forward)

<sup>c</sup> 95 % intervali zaupanja

Analize podatkov v 96 tednih zdravljenja preskušanj **POWER** so pokazale konstantno protiretrovirusno učinkovitost in imunološko korist.

Med 59 bolniki, ki so odgovorili s popolno virusno supresijo (< 50 kopij/ml) po 48. tednu, jih je 47 (80 % bolnikov, ki so bili odzivnih po 48. tednu) ostalo odzivnih po 96. tednu.

*Začetni genotip ali fenotip in virološki izid*

Začetni genotip in FC darunavirja (stopnja spremembe občutljivosti glede na referenco) sta dejavnika, ki nakazujeta virološki izid.

**Preglednica 9. Delež (%) bolnikov z odzivom (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) na darunavir z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan) glede na genotip ob začetku zdravljenja in FC darunavirja ob začetku zdravljenja ter po uporabi enfuvirtida (ENF): Kot obravnavano v analizi preskušanj **POWER** in **DUET**.**

	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>	FC darunavirja ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>
--	---	--

Odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 24. tednu) %, n/N	vsi razponi	0-2	3	≥ 4	vsi razponi	≤ 10	10-40	> 40
Vsi bolniki	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> Število mutacij s seznama mutacij, ki so povezane z zmanjšanim odzivom na darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V ali L89V)

<sup>b</sup> stopnja spremembe (FC) EC50

<sup>c</sup> "bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF" so bolniki, ki še niso jemali ENF ali pa so ga uporabljali, vendar ne prvič

<sup>d</sup> "bolniki, ki so prvič jemali ENF" so bolniki, ki so v preskušanju prvič uporabili ENF

### Pediatrični bolniki

Za rezultate kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki nimajo izkušenj z ART, starih 12 do 17 let, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Darunavir Krka 400 mg in 800 mg tablete.

*Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg DELPHI* je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že imeli izkušnje z ART. Ti bolniki so prejeli darunavir/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (priporočila za odmerjanje glede na telesno maso so navedena v poglavju 4.2). Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log<sub>10</sub> glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinejo zdravljenje zaradi slabega okusa peroralne raztopine ritonavirja, lahko prešli na jemanje kapsul. Od 44 bolnikov, ki so jemali peroralno raztopino ritonavirja, jih je 27 prešlo na jemanje 100 mg kapsul. Pri čemer so, brez opaženih sprememb v varnosti, presegli na osnovi telesne mase določeni priporočeni odmerek ritonavirja.

### **Preglednica 10. Izidi študije Delphi.**

Izidi po 48. tednu	darunavir/ritonavir n = 80
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> bolniki, ki niso dokončali preskušanja, so označeni kot neuspešni: bolnikom, ki so predčasno prenehali sodelovati v preskušanju, so pripisali vrednost spremembe 0

Glede na vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR, je bilo zdravljenje pri 24 (30,0 %) bolnikih virološko neuspešno. Od teh je pri 17 (21,3 %) prišlo do ponovnega poslabšanja, pri 7 (8,8 %) pa ni bilo odziva na zdravljenje.

### *Pediatrični bolniki, ki imajo izkušnje z ART, stari 3 leta do < 6 let*

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravil darunavir/ritonavir dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, starih 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg, so ocenili v odprtem preskušanju faze II, **ARIEL**. Bolniki so prejeli odmerek dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan,

bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odziv (določen kot odstotek bolnikov s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z zdraviloma darunavir/ritonavir v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

#### **Preglednica 11. Izidi po 48. tednu preskušanja *ARIEL*.**

<i>Izidi po 48. tednu</i>	darunavir/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n = 5	15 kg do < 20 kg n = 16
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost, v odstotkih <sup>b</sup>	4	4
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR

<sup>b</sup> neodzivni bolniki (NC (*Non Completer*) = F (*Failure*))

Podatki o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s telesno maso, manjšo od 15 kg, so omejeni, zato pri njih ne moremo podati priporočil za odmerjanje.

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovnim režimom so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 18 nosečnicah (18 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 31 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka. Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG) pri bolnikih, okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

Darunavir se presnavlja predvsem s CYP3A. Ritonavir zavira CYP3A in tako močno zviša plazemske koncentracije darunavirja.

### Absorpcija

Darunavir se je po peroralni uporabi hitro absorbiral. Darunavir (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) je večinoma dosegel največjo plazemsko koncentracijo v 2,5–4,0 urah.

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37 % in se je zvečala na približno 82 % v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične okrepitve z ritonavirjem je bil približno 14-kratno zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju pri peroralni uporabi enkratnega odmerka 600 mg darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Pri jemanju darunavirja (v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za 30 % manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete darunavirja jemati z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

## Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja  $88,1 \pm 59,0$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD). V prisotnosti 100 mg ritonavirja, danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na  $131 \pm 49,9$  l (povprečna vrednost  $\pm$  SD).

## Biotransformacija

*In vitro* eksperimenti s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem oksidativno. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoencimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo darunavirja, označenega s  $^{14}\text{C}$ , pri zdravih prostovoljcih, je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

## Izločanje

Po 400/100 mg odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5 % danega odmerka darunavirja- $^{14}\text{C}$ , v blatu pa 13,9 %. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2 % danega odmerka, v seču pa 7,7 %. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur. Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

## Posebne skupine bolnikov

### *Pediatrična populacija*

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila, po zaužitju na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerek kombinacije darunavir/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih 3 do < 6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so farmakokinetični podatki darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem dvakrat na dan pokazali, da je bila na osnovi telesne mase določenih odmerkov, izpostavljenost darunavirju primerljiva izpostavljenosti pri odraslih, ki so dvakrat na dan prejeli 600/100 mg odmerek kombinacije darunavir/ritonavir (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravila darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6$ /l (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do < 6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje zdravil darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki

je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg zdravil darunavir/ritonavir enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih, in na osnovi telesne mase določila odmerjanje zdravil darunavir/ritonavir enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje z ART in so brez mutacij, povezanih z odpornostjo proti darunavirju (DRV-RAM)\*, in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število celic CD4+  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### Starostniki

Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n = 12, starost  $\geq 65$ ) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let omejeni.

#### Spol

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8 %) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

#### Okvara ledvic

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s <sup>14</sup>C označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30–60 ml/min, n = 20) (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

#### Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja darunavirja z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n = 8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n = 8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih.

Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55 % (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100 % (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi darunavirja. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu darunavirju in ritonavirju po vnosu kombinacije zdravil darunavir/ritonavir v odmerku 600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila na splošno manjša med nosečnostjo kot po porodu. Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) darunavir so bili manj zmanjšani med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu zaradi zvečanja nevezane frakcije darunavirja med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu.

### **Preglednica 12. Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu.**

Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost $\pm$ SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 12) <sup>a</sup>	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 12)	Obdobje po porodu (6–12 tednov) (n = 12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

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



**Preglednica 13. Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu.**

Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 17)	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 15)	Obdobje po porodu (6–12 tednov) (n = 16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> in C<sub>min</sub> za 28 %, 26 % oziroma 26 % manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub> in AUC<sub>12h</sub> za 18 % oziroma 16 % manjše, vrednosti C<sub>min</sub> pa za 2 % večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> in C<sub>min</sub> za 33 %, 31 % oziroma 30 % manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> in C<sub>min</sub> za 29 %, 32 % oziroma 50 % manjše kot v obdobju po porodu.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni naslednji tarčni organi hematopoetični sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih teles in vgnzditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (0,5 kratnik AUC) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano

smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevju življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4-in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so, pri izpostavljenostih enakih ali nižjih kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroze) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
hidroksipropilceluloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid)  
magnezijev stearat (E470b)

*Filmska obloga:*

polivinilalkohol  
makrogol  
titanov dioksid (E171)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka (HDPE), za otroke varna polipropilenska zaporka s sušilnim sredstvom, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb:

- 30 tablet: 1 plastenka s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 60 tablet: 2 plastenki s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 90 tablet: 3 plastenke s 30 filmsko obloženimi tabletami
- 180 tablet: 6 plastenk s 30 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

30 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/005  
60 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/006  
90 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/007  
180 filmsko obloženih tablet: EU/1/17/1249/008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. januar 2018  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. november 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/002 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/003 90 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/004 180 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Darunavir Krka 400 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**SAMOLEPILNA ETIKETA za platenko**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/002 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/003 90 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/004 180 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 600 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/005 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/006 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/007 90 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/008 180 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Darunavir Krka 600 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**SAMOLEPILNA ETIKETA za platenko**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 600 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/005 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/006 60 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/007 90 filmsko obloženih tablet  
EU/1/17/1249/008 180 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/009 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1249/010 90 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Darunavir Krka 800 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**SAMOLEPILNA ETIKETA za platenko**

**1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete

darunavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1249/009 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/17/1249/010 90 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Darunavir Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Krka
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Darunavir Krka in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Darunavir Krka?

Zdravilo Darunavir Krka vsebuje učinkovino darunavir. Zdravilo Darunavir Krka je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Zdravilo Darunavir Krka deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### Za kaj ga uporabljamo?

Tablete zdravila Darunavir Krka po 400 in 800 mg uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok (starih 3 leta ali več in s telesno maso najmanj 40 kg), ki so okuženi z virusom HIV in

- še niso prejeli nobenega drugega protiretrovirusnega zdravila.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik).

Zdravilo Darunavir Krka je treba jemati skupaj z majhnimi odmerki ritonavirja in z drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Krka

##### Ne jemljite zdravila Darunavir Krka

- če ste **alergični** na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### Zdravila Darunavir Krka ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije

<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezni ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje protina ali družinske mediteranske mrzlice
<i>lurazidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin</i> , <i>dihidroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amjodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> in <i>lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe z virusom HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo Darunavir Krka
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni infarkt
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

Zdravila Darunavir Krka ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Darunavir Krka se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Darunavir Krka ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka, se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka skupaj z raltegravirjem (za zdravljenje okužbe z virusom HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni) kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

### **Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem**

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo Darunavir Krka.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo Darunavir Krka, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV

in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.

- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo Darunavir Krka lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **alergični na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### **Starostniki**

Zdravilo Darunavir Krka je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo Darunavir Krka.

### **Otroci in mladostniki**

Tablete zdravila Darunavir Krka po 400 ali 800 mg se ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let ali s telesno maso manj kot 40 kg.

### **Druga zdravila in zdravilo Darunavir Krka**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom Darunavir Krka. Navedena so zgoraj pod naslovom "**Zdravila Darunavir Krka ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".

Večinoma se zdravilo Darunavir Krka lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), antagonisti CCR5 in FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo Darunavir Krka s kobicistatom ali ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi zaviralci proteaz in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmere drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV, in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila Darunavir Krka so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)

Zdravilo Darunavir Krka lahko vpliva na učinke drugih zdravil, zato bo vaš zdravnik morda želel



opraviti nekatere dodatne krvne preiskave. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo Darunavir Krka bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje zdravila Darunavir Krka in drospirenona lahko zveča tveganje za zvišanje koncentracije kalija.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za poškodbo mišic. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zaviranje aktivnosti imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *kortikosteroide, vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom*. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Kadar ni možno uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za zdravljenje bolečine)
- *fesoterodin, solifenacin* (za zdravljenje bolezni sečil)

Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave in morda bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila Darunavir Krka. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *dabigatran eteksilat, edoksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi)
- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb).

Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.

- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin, klonazepam* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina ali družinske mediteranske mrzlice)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se ne uporablja v*

- *obliki injekcije, zolpidem (pomirjevala)*
- *perfenazin, risperidon, tioridazin (za zdravljenje psihiatričnih stanj)*
- *metformin (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2)*

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo Darunavir Krka skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 "Kako jemati zdravilo Darunavir Krka".

### **Nosečnost in dojenje**

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati zdravila Darunavir Krka skupaj z ritonavirjem, razen če jim to izrecno naroči zdravnik. Nosečnice ne smejo jemati zdravila darunavir skupaj s kobicistatom.

Zaradi možnosti, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ženske ne smejo dojiti, če prejemajo zdravilo Darunavir Krka.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte strojev in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila Darunavir Krka omotični.

## **3. Kako jemati zdravilo Darunavir Krka**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila Darunavir Krka ali ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Tablete zdravila Darunavir Krka po 400 in 800 mg se lahko uporabljajo samo za režim odmerjanja 800 mg enkrat na dan.

To zdravilo je na voljo samo v obliki filmsko obloženih tablet in zato ni primerno za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, npr. za majhne otroke. Za uporabo pri teh bolnikih so morda na voljo druge ustrežnejše farmacevtske oblike z darunavirjem.

### **Odmerek za odrasle, ki še niste prejemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Običajni odmerek zdravila Darunavir Krka je 800 mg (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali ena tableta zdravila Darunavir Krka po 800 mg) enkrat na dan.

Zdravilo Darunavir Krka morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 100 mg ritonavirja in s hrano. Brez ritonavirja in hrane zdravilo Darunavir Krka ne more pravilno delovati. 30 minut preden vzamete zdravilo Darunavir Krka in ritonavir, morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna. Tudi če se počutite bolje, zdravila Darunavir Krka in ritonavirja ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

### **Navodila za odrasle**

- Vsak dan (enkrat na dan) vzemite dve 400 mg tableti istočasno ali eno 800 mg tableto.
- Zdravilo Darunavir Krka vzemite vedno skupaj s 100 mg ritonavirja.
- Zdravilo Darunavir Krka vzemite s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z

zdraviloma Darunavir Krka in ritonavir.

**Odmerek za odrasle, ki ste že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Morda boste potrebovali odmerek, ki se ga ne da doseči s tabletami po 400 ali 800 mg. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Krka.

Odmerek je lahko:

- 800 mg zdravila Darunavir Krka (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali ena tableta zdravila Darunavir Krka po 800 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.  
ALI
- 600 mg zdravila Darunavir Krka (ena tableta zdravila Darunavir Krka po 600 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

**Odmerek skupaj z ritonavirjem za otroke, ki so stari 3 leta ali več, imajo telesno maso najmanj 40 kg in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

- Običajni odmerek zdravila Darunavir Krka je 800 mg (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali ena tableta zdravila Darunavir Krka po 800 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

**Odmerek skupaj z ritonavirjem za otroke, ki so stari 3 leta ali več, imajo telesno maso najmanj 40 kg in so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil otrokov zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 800 mg zdravila Darunavir Krka (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali ena tableta zdravila Darunavir Krka po 800 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.  
ALI
- 600 mg zdravila Darunavir Krka (ena tableta zdravila Darunavir Krka po 600 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

**Navodila za jemanje skupaj z ritonavirjem za otroke, ki so stari 3 leta ali več in imajo telesno maso najmanj 40 kg**

- Vsak dan (enkrat na dan) vzemite 800 mg zdravila Darunavir Krka (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali eno tableto zdravila Darunavir Krka po 800 mg).
- Zdravilo Darunavir Krka vzemite vedno skupaj s 100 mg ritonavirja.
- Zdravilo Darunavir Krka vzemite s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z zdraviloma Darunavir Krka in ritonavir.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Krka, kot bi smeli**

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Krka**

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in s hrano. Če to opazite **po 12 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

**Če bruhate po zaužitju zdravila Darunavir Krka in ritonavirja**

Če bruhate **v roku 4 ur** po zaužitju zdravila, morate čimprej vzeti dodaten odmerek zdravila Darunavir Krka in ritonavirja skupaj s hrano. Če bruhate **po več kot 4 urah** od takrat, ko ste vzeli zdravilo, vam ni treba vzeti novega odmerka zdravila Darunavir Krka in ritonavirja, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

**Če ne veste zagotovo**, kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

**Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Krka, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom**

Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV lahko izboljšajo vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila Darunavir Krka. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite kateri koli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati zdravilo Darunavir Krka. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C, vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Darunavir Krka.

Druga klinično pomembna resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto) in vnetje trebušne slinavke (občasno).

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje
- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno

- potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporozo
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi in/ali urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- kristali darunavirja v ledvicah, kar povzroči bolezen ledvic

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo Darunavir Krka. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne,

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Darunavir Krka**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Darunavir Krka**

- Učinkovina je darunavir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ali 800 mg darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosповidon, hidroksipropilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid) in magnezijev stearat (E470b) v jedru tablete ter polivinilalkohol, makrogol, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172) – samo v 400 mg filmsko obloženih tabletah, in rdeči železov oksid (E172) v filmski oblogi.

### **Izgled zdravila Darunavir Krka in vsebina pakiranja**

*Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete (tablete):*

Rumenkasto rjave, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete (tablete) z vtisnjeno oznako S1 na eni strani. Velikost tablet: 17 x 8,5 mm.

*Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete (tablete):*

Rjavkasto rdeče, ovalne, izbočene filmsko obložene tablete (tablete) z vtisnjeno oznako S3 na eni strani. Velikost tablet: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah po 30 filmsko obloženih tablet (1 plastenka po 30 filmsko obloženih tablet), 60 filmsko obloženih tablet (2 plastenki po 30 filmsko obloženih tablet), 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet) in 180 filmsko obloženih tablet (6 plastenk po 30 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Darunavir Krka 800 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah po 30 filmsko obloženih tablet (1 plastenka po 30 filmsko obloženih tablet) in 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

#### **Eesti**

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Navodilo za uporabo

### Darunavir Krka 600 mg filmsko obložene tablete darunavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Darunavir Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Krka
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Darunavir Krka in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Darunavir Krka?

Zdravilo Darunavir Krka vsebuje učinkovino darunavir. Zdravilo Darunavir Krka je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Zdravilo Darunavir Krka deluje tako, da zmanjša količino HIV v telesu. Tako okrepi vaš imunski sistem in zmanjša tveganje za nastanek bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

##### Za kaj ga uporabljamo?

Zdravilo Darunavir Krka uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starih 3 leta ali več in s telesno maso najmanj 15 kg, ki so okuženi z virusom HIV in so že prejeli druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravilo Darunavir Krka je treba jemati skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi zdravili proti okužbi s HIV. Zdravnik se bo z vami pogovoril, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Krka

##### Ne jemljite zdravila Darunavir Krka

- če ste **alergični** na učinkovino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

##### Zdravila Darunavir Krka ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>avanafil</i>	zdravljenje motenj erekcije
<i>astemizol</i> ali <i>terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>triazolam</i> in <i>peroralni</i> (zaužit skozi usta) <i>midazolam</i>	zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe



<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih želodčnih bolezni ali motenj
<i>kolhicin</i> (če imate težave z ledvicami in/ali jetri)	zdravljenje protina ali družinske mediteranske mrzlice
<i>lurazidon, pimozid, kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> ( <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin</i> in <i>metilergonovin</i> )	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>lovastatin, simvastatin</i> in <i>lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe z virusom HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot zdravilo Darunavir Krka
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni infarkt
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

Zdravila Darunavir Krka ne smete jemati sočasno z zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Darunavir Krka se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Darunavir Krka ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka, se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Darunavir Krka skupaj z raltegravirjem (za zdravljenje okužbe z virusom HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogosteje (večinoma blagi do zmerni) kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

### **Pogovorite se z zdravnikom o svojem zdravstvenem stanju PRED in MED zdravljenjem**

Prebrati morate naslednje točke in svojemu zdravniku povedati, če kaj od tega velja za vas.

- Povejte svojemu zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo Darunavir Krka.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo Darunavir Krka, lahko zviša koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so

- bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo Darunavir Krka lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če ste **alergični na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte svojemu zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

### Starostniki

Zdravilo Darunavir Krka je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se s svojim zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo Darunavir Krka.

### Otroci

Zdravilo Darunavir Krka se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let ali s telesno maso manj kot 15 kg.

### Druga zdravila in zdravilo Darunavir Krka

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom Darunavir Krka. Navedena so zgoraj pod naslovom.

Večinoma se zdravilo Darunavir Krka lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), antagonisti CCR5 in FI (zaviralci fuzije)]. Zdravilo Darunavir Krka z ritonavirjem ni bilo preskušano v kombinaciji z vsemi zaviralci proteaz in se ne sme uporabljati skupaj z drugimi zaviralci proteaz HIV. V nekaterih primerih bo morda potrebno spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV, in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, katera zdravila se sme kombinirati.

Učinki zdravila Darunavir Krka so lahko zmanjšani, če jemljete katerega od naslednjih zdravil.

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *fenobarbital, fenitoin* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- *deksametazon* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)

Zdravilo Darunavir Krka lahko vpliva na učinke drugih zdravil, zato bo vaš zdravnik morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *amlodipin, diltiazem, dizopiramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.

- *apiksaban, dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo Darunavir Krka bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje zdravila Darunavir Krka in drospirenona lahko zveča tveganje za zvišanje koncentracije kalija.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za poškodbo mišic. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zaviranje aktivnosti imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *kortikosteroide, vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom*. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Kadar ni možno uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (za zdravljenje raka)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za zdravljenje motenj erekcije ali bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za zdravljenje bolečine)
- *fesoterodin, solifenacin* (za zdravljenje bolezni sečil)

Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave in morda bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila Darunavir Krka. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- *dabigatran eteksilat, edoksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi)
- *alfentanil* (močno, kratko delujoče, protibolečinsko zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri operacijah)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *itrakonazol, izavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (za zdravljenje glivičnih okužb).  
Vorikonazol se lahko uporablja samo po oceni zdravnika.
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (proti motnjam erekcije ali visokemu krvnemu tlaku v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- *metadon* (za zdravljenje odvisnosti od opioidov)
- *karbamazepin, klonazepam* (za preprečevanje epileptičnih napadov ali za zdravljenje določenih vrst nevrološke bolečine)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina ali družinske mediteranske mrzlice)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se ne uporablja v obliki injekcije, zolpidem* (pomirjevala)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (za zdravljenje psihiatričnih stanj)

Zgornji seznam **ne vsebuje** vseh zdravil. Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

### **Zdravilo Darunavir Krka skupaj s hrano in pijačo**

Glejte poglavje 3 "Kako jemati zdravilo Darunavir Krka".

#### **Nosečnost in dojenje**

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati zdravila Darunavir Krka skupaj z ritonavirjem, razen če jim to izrecno naroči zdravnik. Nosečnice ne smejo jemati zdravila darunavir skupaj s kobicistatom.

Zaradi možnosti, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ženske ne smejo dojiti, če prejemajo zdravilo Darunavir Krka.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne upravljajte strojev in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila Darunavir Krka omotični.

### **3. Kako jemati zdravilo Darunavir Krka**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Tudi če se počutite bolje, ne smete prenehati z jemanjem zdravila Darunavir Krka in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Brez zdravnikovega navodila med zdravljenjem ne smete spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Tablet zdravila Darunavir Krka po 600 mg ne smete žvečiti ali zdrobiti. Ta jakost ni primerna za odmerke, manjše od 600 mg. S tem zdravilom ni možno doseči vseh pediatričnih odmerkov. Na voljo so druge jakosti tablet in formulacije darunavirja.

#### **Odmerek za odrasle, ki še niste prejemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)**

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s tabletami po 600 mg. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Krka.

#### **Odmerek za odrasle, ki ste že prejemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)**

Odmerek je lahko:

- 600 mg zdravila Darunavir Krka (ena tableta zdravila Darunavir Krka po 600 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan.

ALI

- 800 mg zdravila Darunavir Krka (dve tableti zdravila Darunavir Krka po 400 mg ali ena tableta zdravila Darunavir Krka po 800 mg) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan. Tablete zdravila Darunavir Krka po 400 mg in 800 mg se lahko uporabljajo samo za režim odmerjanja 800 mg enkrat na dan.

O tem, kateri odmerek je primeren za vas, se pogovorite z zdravnikom.

#### **Navodila za odrasle**

- Zdravilo Darunavir Krka jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo Darunavir Krka ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite eno tableto zdravila Darunavir Krka po 600 mg skupaj s 100 mg ritonavirja.
- Zvečer vzemite eno tableto zdravila Darunavir Krka po 600 mg skupaj s 100 mg ritonavirja.
- Zdravilo Darunavir Krka jemljite s hrano. Brez hrane zdravilo Darunavir Krka ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.

- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.

**Odmerek za otroke, stare 3 leta ali več in s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil dnevni odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 800 mg zdravila Darunavir Krka skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Krka in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali raztopina) mora otrok zaužiti.

Telesna masa	Odmerek darunavirja je	Odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
15 do 30 kg	600 mg	100 mg
30 do 40 kg	675 mg	100 mg
več kot 40 kg	800 mg	100 mg

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

**Odmerek za otroke, starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil otrokov zdravnik)**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi otrokove telesne mase (glejte spodnjo preglednico). Zdravnik bo določil, ali je za vašega otroka primernejše odmerjanje enkrat na dan ali odmerjanje dvakrat na dan. Ta odmerek ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle, ki je 600 mg zdravila Darunavir Krka, skupaj s 100 mg ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 mg zdravila Darunavir Krka, skupaj s 100 mg ritonavirja, enkrat na dan. Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Krka in koliko ritonavirja (kapsule, tablete ali raztopina) mora otrok zaužiti. Za ustrezno odmerjanje so na voljo manjše jakosti tablet.

Zdravnik bo določil, ali so tablete zdravila Darunavir Krka primerne za otroka.

**Odmerjanje dvakrat na dan**

Telesna masa	En odmerek je
15 do 30 kg	375 mg darunavirja + 50 mg ritonavirja dvakrat na dan
30 do 40 kg	450 mg darunavirja + 60 mg ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kg*	600 mg darunavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat na dan

\* Za otroke, stare 12 let ali več in s telesno maso najmanj 40 kilogramov, bo zdravnik odločil, ali lahko uporabljajo 800 mg odmerek zdravila Darunavir Krka enkrat na dan. Ta odmerek se ne da doseči s tabletami po 600 mg. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Krka.

**Odmerjanje enkrat na dan**

Telesna masa	Odmerek darunavirja je	Odmerek ritonavirja <sup>a</sup> je
15 do 30 kg	600 mg	100 mg
30 do 40 kg	675 mg	100 mg
več kot 40 kg	800 mg	100 mg

<sup>a</sup> peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

**Navodila za otroke**

- Otrok mora zdravilo Darunavir Krka vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja zdravilo Darunavir Krka ne more pravilno delovati.
- Predpisani odmerek zdravil Darunavir Krka in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše zdravilo Darunavir Krka dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otrok mora zdravilo Darunavir Krka zaužiti s hrano. Brez hrane zdravilo Darunavir Krka ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otrok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot je voda ali mleko.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Krka, kot bi smeli**  
Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Krka**

Če to opazite **v 6 urah**, morate izpuščeni odmerek vzeti takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in s hrano. Če to opazite **po 6 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

**Če bruhate po zaužitju zdravila Darunavir Krka in ritonavirja**

Če bruhate **v roku 4 ur** po zaužitju zdravila, morate čimprej vzeti dodaten odmerek zdravila Darunavir Krka in ritonavirja skupaj s hrano. Če bruhate **po več kot 4 urah** od takrat, ko ste vzeli zdravilo, vam ni treba vzeti novega odmerka zdravila Darunavir Krka in ritonavirja, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

**Če ne veste zagotovo**, kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

**Če ste prenehali jemati zdravilo Darunavir Krka**

Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV lahko izboljšajo vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila Darunavir Krka. Najprej se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite kateri koli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika**

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati zdravilo Darunavir Krka. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C, vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Darunavir Krka.

Druga resna neželena učinki sta bila sladkorna bolezen (pogosto) in vnetje trebušne slinavke (občasno).

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje, občutek siljenja na bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, dispepsija, napenjanje

- glavobol, utrujenost, omotica, zaspanost, odrevenelost, mravljinčenje ali bolečina v rokah ali nogah, izguba moči, nezmožnost zaspati

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v prsih, spremembe elektrokardiograma, hitro bitje srca
- zmanjšana ali nenavadna občutljivost kože, zbadanje, motnje pozornosti, izguba spomina, težave z ravnotežjem
- težave z dihanjem, kašelj, krvavenje iz nosu, draženje grla
- vnetje želodca ali ust, zgaga, siljenje na bruhanje, suha usta, bolečina v trebuhu, zaprtje, spahovanje
- odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, oteženo izločanje urina, pogosto ali zvečano uriniranje, včasih tudi ponoči
- koprivnica, zelo otečena koža in druga tkiva (najpogosteje ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči v mišicah, bolečine v okončinah, osteoporoza
- upočasnjeno delovanje ščitnice. To lahko pokaže krvni test.
- visok krvni tlak, zardevanje
- rdeče ali suhe oči
- zvišana telesna temperatura, otekline spodnjih okončin zaradi tekočine, bolehnost, razdražljivost, bolečina
- znaki okužbe, herpes simplex
- motnje erekcije, zvečanje dojk
- težave s spanjem, zaspanost, depresija, tesnoba, nenavadne sanje, zmanjšanje spolne sle

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS (hud izpuščaj, ki ga včasih spremlja zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), učinki na jetra, ledvice ali pljuča)
- srčni infarkt, počasno bitje srca, palpitacije (močno bitje srca)
- motnje vida
- mrzlica, nenavadno počutje
- stanje zmedenosti ali dezorientacije, spremembe razpoloženja, nemir
- omedlevica, epileptični napadi, spremembe ali izguba okusa
- razjede v ustih, bruhanje krvi, vnetje ustnic, suha usta, obložen jezik
- izcedek iz nosu
- razjede na koži, suha koža
- okorelost mišic ali sklepov, bolečina v sklepih z vnetjem ali brez vnetja
- spremembe v vrednostih nekaterih krvnih celic ali kemijskih parametrov. To pokažejo rezultati testov krvi in/ali urina, ki vam jih bo razložil zdravnik. Primer je npr. zvečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- kristali darunavirja v ledvicah, kar povzroči bolezen ledvic

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo Darunavir Krka. To so:

- mišične bolečine, občutljivost ali šibkost. V redkih primerih so bile te mišične težave resne.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Darunavir Krka**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Darunavir Krka

- Učinkovina je darunavir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon, hidroksipropilceluloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid) in magnezijev stearat (E470b) v jedru tablete ter polivinilalkohol, makrogol, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172) v filmski oblogi.

### Izgled zdravila Darunavir Krka in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete (tablete) so oranžasto rjave, ovalne, izbočene, z vtisnjeno oznako S2 na eni strani. Velikost tablet: 19 x 10 mm.

Zdravilo Darunavir Krka je na voljo v plastenkah po 30 filmsko obloženih tablet (1 plastenka po 30 filmsko obloženih tablet), 60 filmsko obloženih tablet (2 plastenki po 30 filmsko obloženih tablet), 90 filmsko obloženih tablet (3 plastenke po 30 filmsko obloženih tablet) in 180 filmsko obloženih tablet (6 platenk po 30 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.