

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete
Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete
Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja.

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja.

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja.

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 9,7 mm krat 4,6 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV1" na drugi strani tablete.

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, v obliki kapsule, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 12,75 mm krat 6,3 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV2" na drugi strani tablete.

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 16,5 mm krat 8,2 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV3" na drugi strani tablete.

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 21,2 mm krat 10,6 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV5" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg filmsko obložene tablete se lahko uporabljajo za zagotavljanje ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 4.2):

- za zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih bolnikih, predhodno zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili (ART – antiretroviral treatment), vključno s tistimi, ki so predhodno prejeli že več različnih vrst zdravljenj,
- za zdravljenje okužbe s 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 potrebno 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 s HIV. Bolnike je treba poučiti, da med zdravljenjem brez predhodnega posveta z zdravnikom ne smejo spreminjati odmerka, farmacevtske oblike ali prekiniti zdravljenja.

Odmerjanje

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

Odrasli, predhodno zdravljeni z ART

Priporočeno je odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, skupaj s hrano. 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg tablete zdravila Darunavir Viatris lahko uporabimo za doseganje priporočenega odmerka 600 mg dvakrat na dan.

Uporaba 75 mg in 150 mg tablet za doseganje priporočenega odmerka je primerna, kadar ima bolnik težave pri požiranju 300 mg ali 600 mg tablet. Pred predpisovanjem tablet z darunavirjem majhnim otrokom je potrebno pri njih oceniti sposobnost požiranja intaktnih tablet. Za majhne otroke, ki ne morejo požirati tablet, so morda na voljo druge ustrežnejše farmacevtske oblike z darunavirjem.

Odrasli, predhodno nezdravljeni z ART

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART, so navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravil za 400 mg in 800 mg tablete z darunavirjem.

Pediatrični bolniki, predhodno nezdravljeni z ART (stari od 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.

Priporočeni odmerki darunavirja in ritonavirja^a pri pediatričnih bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART (starih 3 do 17 let)	
telesna masa (kg)	odmerek (enkrat na dan s hrano)
≥ 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

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pediatrični bolniki (stari od 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), predhodno zdravljeni z ART
Običajno priporočeno odmerjanje darunavirja je dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem in skupaj s hrano.

Bolniki, predhodno zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, in ki nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM – Resistance-Associated Mutations)*in imajo < 100 000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10⁶/l, lahko uporabljajo režim odmerjanja darunavirja in ritonavirja enkrat na dan, skupaj s hrano.

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

Odmerek darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici. Priporočeni odmerek darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/100 mg enkrat na dan).

Priporočeni odmerki tablet darunavirja in ritonavirja^a pri otrocih (3 do 17 let), predhodno zdravljenih z ART		
telesna masa (kg)	odmerek (enkrat na dan s hrano)	odmerek (dvakrat na dan s hrano)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	375 mg darunavirja/50 mg ritonavirja ^a dvakrat na dan
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	450 mg darunavirja/60 mg ritonavirja ^a dvakrat na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja ^a dvakrat na dan

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 mg/ml

Pri pediatričnih bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, je priporočljivo HIV genotipsko testiranje. Kadar genotipsko testiranje ni na voljo, je priporočljivo odmerjanje darunavirja/ritonavirja enkrat dnevno pri predhodno nezdravljenih bolnikih s HIV proteaznim inhibitorjem in dvakrat dnevno odmerjanje pri predhodno zdravljenih bolnikih s HIV proteaznim inhibitorjem.

Navodilo v primeru izpuščenega odmerka

V primeru, da je bil odmerek darunavirja in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od običajnega časa zaužitja odmerka, je treba bolniku svetovati, naj predpisani odmerek darunavirja in ritonavirja čimprej vzame skupaj s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 6 ur od običajnega časa zaužitja odmerka, bolnik izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Podatki pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi darunavirja v tej starostni 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 s hudo okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju poveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se darunavirja 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

Darunavirja/ritonavirja se ne sme 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). Darunavirja/ritonavirja se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, zaradi zadržkov glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Odmerek 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 darunavir/ritonavir ni potrebno. Kombinacijo 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 zdravilo Darunavir Viatris 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 lopinavirja/ritonavirja (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 življenje ogrožujočimi dogodki. Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin
- amiodaron, 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, ergometrin, ergotamin in metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- 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 na darunavir.

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 zdravilom Darunavir 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, predhodno zdravljeni z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi $\geq 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic < 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 optimirano osnovno shemo (OBR) ≥ 2 NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

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

Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera 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 pogostejše prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogostejše še druge sočasne bolezni in pogostejše potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja (n=3.063) so se pri 0,4 % bolnikov pojavile hude kožne reakcije, ki jih 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 z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepov, 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. Zdravilo Darunavir Viatris je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano alergijo na sulfonamide.

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 darunavirjem/ritonavirjem. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je povečano tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 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/ritonavirjem.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z darunavirjem/ritonavirjem, opazite znake novih ali poslabšanje 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 s pridruženimi 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 zvišanja 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 potrebni. 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 potrebni (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, visokim 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, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART – Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili 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 je 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 manjši 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 darunavirja enkrat na dan se C_{min} darunavirja lahko zniža dosub-optimalne vrednosti. Če je potrebno kombinirati efavirenz in darunavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

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

Zdravilo Darunavir Viatrix vsebuje natrij

Zdravila Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg filmsko obložene tablete vsebujejo manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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 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.

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).

Darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme sočasno uporabljati z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A, in pri katerih je zvečana sistemska izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (ozko terapevtsko okno) (glejte poglavje 4.3).

Celotni učinek farmakokinetične okrepitev 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 s farmakokinetičnim ojačevalcem ritonavirjem (glejte poglavje 4.4 5.2).

Klinična študija, v kateri so uporabljali mešanico zdravilnih 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 (kot so 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 (kot je varfarin) in CYP2C19 (kot je 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 in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (kot so paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh spojin (npr. dabigatran eteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico medsebojnih delovanj).

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zmanjšajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo 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 darunavirjem/ritonavirjem 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 manjši od priporočenega ali z drugačnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki na sočasno uporabljena zdravila 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.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV		
<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C _{24h} ↓ 38 % dolutegravir C _{max} ↓ 11 % darunavir ↔* *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.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9 % didanozin C _{min} ND didanozin C _{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	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 zaužitju darunavirja/ritonavirja in hrane.
dizoproksiltenofovirat 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C _{min} ↑ 37 % tenofovir C _{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C _{min} ↑ 24 % #darunavir C _{max} ↑ 16 % (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja daje v kombinaciji s 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 ↔ tenofovir ↑	Priporočeni odmerek 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 nepresnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C _{min} ↑ 17 % efavirenz C _{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↓ 31 % #darunavir C _{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenu morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem. Pri uporabi kombinacije efavirenz in darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan se C _{min} darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavirja/ritonavirja 600 mg/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir se lahko skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z 200 mg etravirina dvakrat na dan uporablja brez prilagajanja odmerkov.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko kombinira z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko uporablja z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja[†]		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52 % atazanavir C _{max} ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C _{min} ↑ 125 % indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C _{min} ↑ 44 % #darunavir C _{max} ↑ 11 % Indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800 mg/400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno zmanjšati odmere indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.
sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C _{min} ↓ 42 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % sakvinavir AUC ↓ 6 % sakvinavir C _{min} ↓ 18 % sakvinavir C _{max} ↓ 6 % Sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000 mg/400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavirja/ritonavirja 400 mg/100 mg in sakvinavirja 1000 mg dvakrat na dan.	Kombiniranje darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku[‡]		
lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan lopinavir/ritonavir 533 mg/133,3 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C _{min} ↑ 23 % lopinavir C _{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % [‡] darunavir C _{min} ↓ 51 % [‡] darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡] lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13 % lopinavir C _{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C _{min} ↓ 55 % darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡] na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom	Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile ugotovljene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40 %. Zato je sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo lopinavirja/ritonavirja kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI CCR5		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129 % koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.	Pri sočasnem dajanju darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α1		
Alfuzosin	Na podlagi teoretičnih podatkov se pričakuje, da darunavir poveča koncentracije alfuzosina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANESTETIKI		
Alfentanil	Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.	Pri sočasni uporabi darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.
ANTIANGINIKI/ANTIARITMIKI		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon amiodaron bepridil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zvečuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi teh antiaritmikov in darunavirja 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 amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29 % (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi izaviranja Pgp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavirjem/ritonavirjem, na začetku prejemajo najmanjši možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57 % klaritromicin C _{min} ↑ 174 % klaritromicin C _{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↑ 1 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % Pri kombiniranju darunavirja/ritonavirja koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 in verjetno tudi Pgp)	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.
ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
apiksaban rivaroksaban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antikoagulantmi lahko zveča njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z neposrednimi peroralnimi antikoagulantmi (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 _{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 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 darunavirja/ritonavirja 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)

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja.	Ob sočasni uporabi varfarina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR - International Normalised Ratio).
ANTIEPILEPTIKI		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati zmanjšanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev.	Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C_{min} ↑ 54 % karbamazepin C_{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15 % darunavir C_{max} ↔	Prilagajanje odmerkov darunavirja/ritonavirja ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba darunavirja/ritonavirja 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 darunavirja/ritonavirja morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25 % do 50 %.
Klonazepam	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja s klonazepamom lahko zviša koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ANTIDEPRESIVI		
paroksetin 20 mg enkrat na dan	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C_{min} ↓ 37 % paroksetin C_{max} ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔	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.
sertralin 50 mg enkrat na dan	sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C_{min} ↓ 49 % sertralin C_{max} ↓ 44 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6 % # darunavir C_{max} ↔	
amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in z navedenimi antidepresivi lahko zveča koncentracije antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ANTIEMETIKI		
Domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana.
ANTIMIKOTIKI		
Vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir lahko zmanjša plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.
flukonazol izavukonazol itrakonazol posakonazol	Niso preučevali. Darunavir lahko zveča plazemske koncentracije antimikotikov in posakonazol, isavukonazol, itrakonazol ali flukonazol lahko zvečajo koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itrakonazola ne sme preseči 200 mg
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC _{24h} darunavirja za 33 % (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
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 jetrno 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 jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
ANTIMALARIKI		
artemeter/ lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0., 8., 24., 36., 48., in 60	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18 % dihidroartemisinin AUC ↓ 18 % dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C _{min} ↑ 126 % lumefantrin C _{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13 % darunavir C _{max} ↔	Kombinacija darunavirja in artemeterja/lumefantrina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu pri tej kombinaciji potrebna previdnost.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI		
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 rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja, 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	rifabutin AUC^{**} ↑ 55 % rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 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 darunavirjem/ritonavirjem (600 mg/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilrifabutinu je bila povečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovek) je bila povečana 1,6-krat, C_{max} pa je ostal primerljiv. 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 rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali povečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	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. Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Glede na varnostni profil kombinacije darunavirja/ritonavirja, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti rifabutina ne zahteva zmanjšanja odmerka darunavirja /ritonavirja. Na osnovi podatkov, pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75 % zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih, različnih od 300 mg/dan.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin Everolimus Irinotekan	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zveča plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvečajo, 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.
ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
Kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvečane koncentracije kvetiapina lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).
perfenazin risperidon tioridazin lurazidon pimozid sertindol	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zveča 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 odmerek teh zdravil. Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z lurazidonom, pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zveča plazemske koncentracije navedenih zaviralcev 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.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvečanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar se ta zdravila daje skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
KORTIKOSTEROIDI		
kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom)	Flutikazon: v kliničnem preskušanju, v katerem 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. Učinki velike sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja niso znani. Drugi kortikosteroidi: medsebojnega delovanja niso preučevali. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvečajo, kar povzroči zmanjšanje koncentracije kortizola v serumu.	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in kortikosteroidov (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A, lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasno dajanje s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A, ni priporočljivo, razen če morebitna korist za bolnika odtehta tveganje – v tem primeru je treba bolnike spremljati glede sistemskih učinkov kortikosteroidov. Razmisliti je treba o uporabi alternativnih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnavljanja s CYP3A, npr. o beklometazonu, zlasti pri dolgotrajni uporabi.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Deksametazon lahko zmanjša plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistemskega deksametazona in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
Bosentan	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja se lahko zvečajo plazemske koncentracije bosentana. Pri bosentanu je pričakovati znižanje plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati bolnikovo prenašanje bosentana.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
Zaviralci serinske proteaze NS3 4A		
elbasvir/grazoprevir	Darunavir lahko skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje CYP3A in OATP1B)	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C_{min} ↓ 35 % boceprevir C_{max} ↓ 25 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C_{min} ↓ 59 % darunavir C_{max} ↓ 36 %	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in z boceprevirjem ni priporočljiva.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko okrepljeni 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.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159 % simeprevir C_{min} ↑ 358 % simeprevir C_{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↑ 18 % darunavir C_{min} ↑ 31 % darunavir C_{max} ↔ Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavirja/ritonavirja, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in s simeprevirjem ni priporočljiva.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niso preučevali. Lahko pričakujemo zmanjšanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, 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.
ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE		
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)	Zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C_{max} ↑ ≈2-krat [#] darunavir/ritonavir	Če želite uporabljati atorvastatin in darunavir 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 % [¶] pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63 % [¶] Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najmanjšim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % na osnovi objavljenih podatkov s kombinacijo darunavir/ritonavir	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najmanjšim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE		
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).
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H ₂ brez prilagajanja odmerka.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva. Sočasna uporaba everolimusa in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvečanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčno-žilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 %	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 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.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenofina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z darunavirjem/ritonavirjem 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 lahko zviša plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
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 noretindron 35 µg/1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44 % ^β etinilestradiol C _{min} ↓ 62 % ^β etinilestradiol C _{max} ↓ 32 % ^β noretindron AUC ↓ 14 % ^β noretindron C _{min} ↓ 30 % ^β noretindron C _{max} ↔ ^β 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.
ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORJEV		
Naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)		
Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil varodenafil	V študiji medsebojnih delovanj [#] je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafile in enkratnega odmerka 25 mg sildenafile skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.	Kombinacija avanafile in darunavirja skupaj z majhnim 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 sildenafile ali tadalafile (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvečanja plazemskih koncentracij sildenafile ali tadalafile. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafile (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 sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafile (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih preskušanj z darunavirjem na izid nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo na 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 velikih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih. Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenih otrocih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo darunavir.

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 s shemami, ki so vključevale 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 preiskovancev, predhodno zdravljenih s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z darunavirjem/ritonavirjem 600 mg/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 spontanah poročilih so najpogostejše 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 darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost darunavirja/ritonavirja 600 mg/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, predhodno zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogostejše pojavlja pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z darunavirjem/ritonavirjem 800 mg/100 mg enkrat na dan trajalo 162,5 tednov.

Seznam neželenih učinkov

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).

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 (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
Občasni	hipotiroidizem, zvišana koncentracija tirotropina 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 na insulin, zmanjšana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, zvečana 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, motnje 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	vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>	
Občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
Redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	
Občasni	hipertenzija, vročinski oblivi
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
Redki	rinoreja

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
Pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, abdominalna distenzija, flatulenca
Občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, zvišane lipaze, spahovanje, disestezijska v ustih
Redki	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Pogosti	zvečanje koncentracije alanin-aminotransferaze
Občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povečana koncentracija transaminaz, zvečanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povečana koncentracija bilirubina v krvi, povečana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povečana 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	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 [§]
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
Občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<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").

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, v blagi do zmerni obliki. 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, predhodno zdravljenih s protiretrovirusnim zdravljenjem, se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja darunavir/ritonavir skupaj z raltegravirjem, v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala darunavir/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez darunavirja/ritonavirja. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR - patient years) 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 zveča 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 kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Sindrom obnove imunskega odgovora

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske 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 spontanih krvavitev 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 od 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, predhodno zdravljenih z ART, ki so prejeli darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih od 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), predhodno zdravljenih 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, predhodno nezdravljenih z ART, starih od 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli filmsko obložene 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 pri odrasli populaciji.

Druge posebne populacije

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

Med 1968 bolniki, predhodno zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600 mg/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 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 kakršnih koli 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 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_{50} 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_{50} od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC_{50} so precej nižje od 50 % razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87 μ M do > 100 μ M.

Odpornost

In vitro selekcija virusa, odpornega na darunavir, 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 na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na 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 je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC_{50} je bilo povezano z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo $FC \leq 10$ so občutljivi, izolati s $FC > 10$ do 40 so manj občutljivi; izolati s $FC > 40$ so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 600 mg/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 HIV virusov so opazili pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART, ki so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=343	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=294	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan N=296	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi ^a , 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 nikoli ni bilo odziva	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij ^b ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na 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

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

^b IAS-USA seznam

Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju ARTEMIS, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP.

Klinični izidi

Odrasli bolniki

Rezultati kliničnih preskušanj pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART, so navedeni v povzetku glavnih značilnosti za darunavir 400 mg in 800 mg tablete.

Učinkovitost darunavirja 600 mg dvakrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART

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

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

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

TITAN			
Izid	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan + OBR N=297	Razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
mediana sprememba števila CD4+ celic od izhodišča (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

^c Neodzivni bolniki (NC (Non Completer)=F (Failure)).

Po 48 tednih zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem so ne-inferiornost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/ml in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12 % meji primerljivosti) tako za ITT, kot tudi za OP populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju **TITAN**. < 50 kopij/ml HIV-1 RNK je imelo 60,4 % bolnikov v kraku študije z darunavirjem/ritonavirjem, v primerjavi s 55,2 % v kraku študije z lopinavirjem/ritonavirjem [razlika: 5,2 %, 95 IZ (-2,8–13,1)].

ODIN je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan z režimom darunavirja/ritonavirja 600 mg/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (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 optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z ≥ 2 NRTIjema.

ODIN			
<i>Izidi</i>	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100 000 ≥ 100 000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100 S pod-tipom HIV-1 Tip B Tip AE Tip C ostali ^c	72,1 % (212) 77,6 % (198/255) 35,9 % (14/39) 75,1 % (184/245) 57,1 % (28/49) 70,4 % (126/179) 90,5 % (38/42) 72,7 % (32/44) 55,2 % (16/29)	70,9 % (210) 73,2 % (194/265) 51,6 % (16/31) 72,5 % (187/258) 60,5 % (23/38) 64,3 % (128/199) 91,2 % (31/34) 78,8 % (26/33) 83,3 % (25/30)	1.2 % (-6,1; 8,5) ^b 4,4 % (-3,0; 11,9) -15,7 % (-39,2; 7,7) 2,6 % (-5,1; 10,3) -3,4 % (-24,5; 17,8) 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. CD4+ celic glede na začetek (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

^c Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF in CRF06_CPX

^d razlika povprečnih vrednosti

^e Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 800 mg/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12 %) z režimom darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan tako pri ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10⁶/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 preskušnji, v katerih so zdravljenje z darunavirjem skupaj z ritonavirjem (600 mg/100 mg dvakrat na dan) primerjali s kontrolno skupino, v kateri so bolniki prejeli shemo s PIji po izbiri raziskovalca, pri bolnikih, pri katerih je bil pred tem najmanj 1 režim s PI neuspešen. V obeh preskušanjih so uporabljali shemo OBR, ki je vsebovala 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**.

Združeni podatki preskušanj POWER 1 in POWER 2						
	48 tednov			96 tednov		
<i>Izidi</i>	darunavir/ ritonavir 600 mg/ 100 mg dva krat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju	darunavir/ ritonavir 600 mg/ 100 mg dva krat na dan n=131	Kontrolna skupina n=124	Razlika pri zdravljenju
HIV RNK < 50 kopij/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %)°	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)°
Število celic CD4+ - povprečna sprememba glede na začetne vrednosti (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114)°	133	15	118 (83,9; 153,4)°

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Pripisano: prenos zadnjega opažanja.

^c 95 % intervali zaupanja.

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

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

Začetni genotip ali fenotip in virološki izid

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

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

	Št. mutacij ob začetku zdravljenja ^a				DRV FC ob začetku zdravljenja ^b			
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 ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

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

^b m spremembe EC₅₀

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

^d "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 od 12 do 17 let, glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil za darunavir 400 mg in 800 mg filmsko obložene tablete.

Pediatrični bolniki, predhodno zdravljeni z ART, stari od 6 do < 18 let in s telesno maso najmanj 20 kg

DELPHI je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenašanje in učinkovitost darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 80 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let in telesno maso najmanj 20 kg), predhodno zdravljenih 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 log₁₀ glede na začetno vrednost.

V študiji so bolniki, pri katerih je obstajalo tveganje, da prekinijo 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.

DELPHI	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	darunavir/ritonavir N=80
koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	47,5 % (38)
povprečna vrednost spremembe števila CD4+ celic glede na vrednost ob začetku zdravljenja ^b	147

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b 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 s TLOVR algoritmom 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, predhodno zdravljeni z ART, stari od 3 let do < 6 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost darunavirja/ritonavirja dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, starih od 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 mg/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, 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 darunavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 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 ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti ^b	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti ^b	16	241

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b 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 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo 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 darunavirja/ritonavirja 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 α_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 zveča 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 kar 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 α_1 -kislí 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}C , pri zdravih prostovoljcih je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400 mg/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 mg/100 mg odmerku s ^{14}C označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5 % danega odmerka darunavirja- ^{14}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), predhodno zdravljenih 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 mg/100 mg odmerka kombinacije darunavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih od 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20 kg), predhodno zdravljenih 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 mg/100 mg odmerka kombinacije darunavirja/ritonavirja (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, predhodno nezdravljenih z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 800 mg/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, predhodno zdravljenih, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) * in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA < 100 000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/\text{l}$ (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 od 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, predhodno zdravljenih z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg/100 mg darunavirja/ritonavirja enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih od 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje darunavirja/ritonavirja enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, predhodno zdravljenih ali nezdravljenih z ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) * in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA < 100 000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/\text{l}$ (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 ≥ 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.

Čprav 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 mg/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 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/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.

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju darunavirja/ritonavirja v odmerkih 600 mg/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) ^a	Tretje trimesečje nosečnosti (n=12)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=12)
$C_{\max}$, ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
$C_{\min}$, ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

^a n=11 za AUC_{12h}

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju darunavirja/ritonavirja v odmerkih 800 mg/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 $\pm$ SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=17)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=15)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=16)
$C_{\max}$, ng/ml	4964 $\pm$ 1505	5132 $\pm$ 1198	7310 $\pm$ 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 $\pm$ 16 234	61 112 $\pm$ 13 790	92 116 $\pm$ 29 241
$C_{\min}$, ng/ml	1248 $\pm$ 542	1075 $\pm$ 594	1473 $\pm$ 1141

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale darunavir/ritonavir v odmerkih 600 mg/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{12h} 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_{12h} 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 darunavir/ritonavir v odmerkih 800 mg/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} 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_{24h} in C_{min} 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 obočnega trebušnega 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 ($AUC - 0,5$ -kratnik) 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 ni dovoljeno 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 mg/kg, 450 mg/kg in 1000 mg/kg, pri podganah pa 50 mg/kg, 150 mg/kg 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 reverznih 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

koloidni brezvodni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
krospovidon
natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE plastenke: 100 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 480 filmsko obloženimi tabletami in 480 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-alumijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 480 filmsko obloženimi tabletami in 480 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE platenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 480 filmsko obloženimi tabletami.

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 240 filmsko obloženimi tabletami in 240 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-alumijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 240 filmsko obloženimi tabletami in 240 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE platenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 60 in 240 filmsko obloženimi tabletami.

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 30, 60 in 120 filmsko obloženimi tabletami in 120 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-alumijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 30, 60 in 120 filmsko obloženimi tabletami in 120 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE platenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 30 in 120 filmsko obloženimi tabletami.

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 30 in 60 filmsko obloženimi tabletami in 60 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-alumijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 30 in 60 filmsko obloženimi tabletami in 60 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE platenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 30, 60 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irška

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

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

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

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete

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

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete

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

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. januar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 16 september 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/YYYY}

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

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete
Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

Darunavir Viatris 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

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 19,2 mm krat 9,6 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV4" na drugi strani tablete.

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

filmsko obložena tableta

Bela do belkasta, ovalna, na obeh koncih izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 21,2 mm krat 10,6 mm, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "DV8" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Darunavir je v kombinaciji s kobicistatom in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) (glejte poglavje 4.2).

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

- Predhodno nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (ART - antiretroviral treatment) (glejte poglavje 4.2).
- Predhodno zdravljeni z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/l$. Pri odločanju za uvedbo zdravljenja z darunavirjem pri bolnikih, predhodno zdravljenih 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 s 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 ali kobicistat. Darunavir ima zato lahko različne kontraindikacije in priporočila za sočasno uporabo z drugimi zdravili, odvisno od tega, ali je okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Odmerjanje

Darunavir je treba vedno dajati peroralno skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot učinkovinama za farmakokinetično okrepitev in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Pred uvedbo terapije z darunavirjem morate zato prebrati tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat ali ritonavir. Kobicistat ni indiciran za uporabo dvakrat na dan ali za uporabo pri pediatrični populaciji, ki so stari manj kot 12 let in imajo telesno maso manj kot 40 kg.

Odrasli bolniki, predhodno nezdravljeni z ART

Priporočeni režim odmerjanja darunavirja je 800 mg enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. 400 mg in 800 mg tablete z darunavirjem lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.

Odrasli bolniki, predhodno zdravljeni z ART

Priporočena sta režima odmerjanja:

- pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ki nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM)*, in imajo v plazmi $< 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4⁺ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/l$ (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. 400 mg in 800 mg tablete z darunavirjem lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.
- Pri vseh drugih bolnikih, predhodno zdravljenih 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 povzetke glavnih značilnosti zdravil za 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg filmsko obložene tablete z darunavirjem.

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

Pediatrični bolniki, predhodno nezdravljeni z ART (stari od 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. Odmerka kobicistata za uporabo z darunavirjem pri otrocih, mlajših od 18 let, niso določili.

Pediatrični bolniki, predhodno zdravljeni z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)

Odmerka kobicistata za uporabo z darunavirjem pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM*, in imajo v plazmi $< 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4⁺ celic ≥ 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. 400 mg in 800 mg tablete darunavirja lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg.

- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART ali pri bolnikih, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa, je priporočeno odmerjanje opisano v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil za 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg filmsko obložene 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 kobicistata ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek darunavirja in kobicistata ali ritonavirja s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

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

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi darunavirja v tej starostni 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 s hudo okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju poveča in poslabša njegov varnostni profil. Zato se darunavirja 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). Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, kobicistata niso preučevali, zato priporočil za uporabo darunavirja/kobicistata pri teh bolnikih ni mogoče podati.

Kobicistat zavira tubularno sekrecijo kreatinina in lahko povzroči zmerno zvišanje serumskega kreatinina ter zmerno zmanjšanje očistka kreatinina. Zato je uporaba očistka kreatinina za oceno obsega izločanja preko ledvic lahko zavajajoča. Kobicistata kot farmakokinetičnega ojačevalca darunavirja se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina manj kot 70 ml/min, če je treba za eno ali več sočasno danih učinkovin odmerke prilagajati na osnovi očistka kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata) ali adefovirdipivoksilat). Za podatke o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Pediatrična populacija

Darunavirja se pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let, ali s telesno maso, manjšo od 15 kg, ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Pediatrični bolniki, predhodno nezdravljeni z ART (stari 3 - 17 let in telesno maso najmanj 40 kg)

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

Pediatrični bolniki, predhodno zdravljeni z ART (stari od 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg)

Pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ki nimajo DRV-RAM * in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število CD4⁺ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/l$, se lahko daje 800 mg odmerke enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V in L89V.

Navodila za odmerjanje pri otrocih so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil za 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg filmsko obložene tablete z darunavirjem.

Odmerka kobicistata za uporabo z darunavirjem pri tej populaciji niso določili.

Nosečnost in obdobje po porodu

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka darunavir/ritonavir ni potrebno. Kombinacijo 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 zdravilo Darunavir Viatrix 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 zmanjšanja 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 zmanjšanje 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 zdravilnih 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 zvečane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali življenje ogrožujočimi dogodki, kontraindicirana (velja za darunavir, okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom). Med te učinkovine sodijo npr.:

- alfuzosin
- amiodaron, 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, ergometrin, ergotamin in metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir

- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurazidon, pimozyd, 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 na darunavir.

Darunavir 400 mg ali 800 mg se mora vedno uporabljati peroralno s farmakokinetičnima ojačevalcema, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, 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, predhodno zdravljeni z ART – odmerjanje enkrat na dan

Pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ki imajo eno ali več z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) ali imajo v plazmi $\geq 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic < 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 optimirano osnovno shemo (OBR) ≥ 2 NRTIji. Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa 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 darunavir/ritonavir se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo zdravila, katera 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 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 pogostejše prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogostejše še druge sočasne bolezni in pogostejše potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja (n=3063) so se pri 0,4 % bolnikov pojavile hude kožne reakcije, ki jih je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvečane 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/ritonavirjem takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepah, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

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

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Darunavir je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano alergijo na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

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

Pred začetkom zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 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/ritonavirjem.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z darunavirjem/ritonavirjem, opazite znake novih ali poslabšanje obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvečanjem 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 s pridruženimi 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 zvečanja 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 odmerka niso potrebni. 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 potrebni (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 dizoprosiltlenofovirata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoprosiltlenofovirat 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 zveča 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, visokim 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, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART – Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili 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 je 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 ojačevalec 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 z učinkovinami lopinavir/ritonavir, rifampicin in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
- Za razliko od darunavirja kobicistat nima induksijskega učinka na encime ali prenašalce proteinov (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 potrebno prilagoditi odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir se C_{min} darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in darunavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan. Glejte Povzetke glavnih značilnosti zdravil za 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg filmsko obložene tablete (glejte poglavje 4.5).

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

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

Zdravili Darunavir Viatris 400 mg in 800 mg filmsko obložene tablete vsebujeta manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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 zmanjšajo 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 zvečanje 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 klotrimazol).

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju (farmakokinetični ojačevalci 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 na 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, boceprevir, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico interakcij).

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 sočasno uporabljati 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 presnovi), 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).

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 s farmakokinetičnim ojačevalcem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Klinična študija, v kateri so uporabljali mešanico zdravil, 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 (kot so 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 (kot je varfarin) in CYP2C19 (kot je 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 in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C8 (kot so paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid), povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Ritonavir zavira prenašalce P-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij teh spojin (npr. dabigatran eteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico medsebojnih delovanj).

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 primerljivo z ritonavirjem (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 interakcijske študije (označene z # v spodnji preglednici) so bile izvedene pri odmerkih darunavirja, ki so bili manjši od priporočenega ali z različnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki na sočasno uporabljena zdravila 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 darunavirjem/ritonavirjem 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 "okrepljeni 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.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV		
<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 % dolutegravir C_{24h} $\downarrow$ 38 % dolutegravir C_{max} $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljeni 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 okrepljenega darunavirja in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9 % didanozin C _{min} ND didanozin C _{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	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.
dizoproksiltenofovirat 245 mg enkrat na dan [‡]	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C _{min} ↑ 37 % tenofovir C _{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C _{min} ↑ 24 % #darunavir C _{max} ↑ 16 % (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se okrepljeni darunavir 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. Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka dizoproksiltenofovirata, glejte poglavje 4.4.
emtricitabin/alafenamidtenofovirat	alafenamidtenofovirat ↔ tenofovir ↑	Priporočeni odmerek emtricitabin/alafenamidtenofovirata v kombinaciji z okrepljenim darunavirjem 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 okrepljenim darunavirjem.	Okrepljeni darunavir in navedene NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C _{min} ↑ 17 % efavirenz C _{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↓ 31 % #darunavir C _{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirenu morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem. Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan se C _{min} darunavirja lahko zmanjša pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir se lahko, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z <u>200 mg etravirina dvakrat na dan,</u> uporablja brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔	Okrepljeni darunavir lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Zaviralci proteaze (PI) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja[†]		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52 % atazanavir C _{max} ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.	Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov. Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).
indinavir 800 mg dvakrat na dan	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C _{min} ↑ 125 % indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C _{min} ↑ 44 % #darunavir C _{max} ↑ 11 % Indinavir: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800 mg/400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.	Pri uporabi v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno zmanjšati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan. Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z 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 _{min} ↓ 42 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % sakvinavir AUC ↓ 6 % sakvinavir C _{min} ↓ 18 % sakvinavir C _{max} ↓ 6 % Sakvinavir: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000 mg/400 mg/100 mg dvakrat na dan. Darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg in sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan.	Kombiniranje darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo. Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku [‡]		
lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C _{min} ↑ 23 % lopinavir C _{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % [‡] darunavir C _{min} ↓ 51 % [‡] darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡]	Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile ugotovljene, 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 _{min} ↑ 13 % lopinavir C _{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C _{min} ↓ 55 % darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡] na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom	
ANTAGONISTI CCR5		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C _{min} ND maravirok C _{max} ↑ 129 % Koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.	Pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α1		
alfuzosin	Na podlagi teoretičnih podatkov se pričakuje, da darunavir poveča koncentracije alfuzosina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasno dajanje okrepljenega darunavirja in alfuzosina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
ANESTETIKI		
alfentanil	Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljeni darunavir.	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.
ANTIANGINIKI/ANTIARITMIKI		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zvečuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi teh antiaritmikov z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če je na voljo.
amiodaron bepiridil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin		Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29 % (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljeni darunavir, na začetku prejemajo najmanjši možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57 % klaritromicin C _{min} ↑ 174 % klaritromicin C _{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↑ 1 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % Pri kombiniranju z darunavirjem/ritonavirjem koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznane. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A4 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.
ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
apiksaban rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antikoagulanti lahko zveča njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z neposrednimi peroralnimi aktikoagulanti (DOAC – direct oral anticoagulant), ki se presnavljajo s CYP3A4 in jih prenaša P-gp ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za krvavitve.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
dabigatran eteksilat edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir enkratni odmerek 800/100 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat enkratni odmerek 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 %	darunavir/ritonavir: Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in darunavirja/ritonavirja je treba razmisliti o kliničnem spremljanju in/ali zmanjšanju odmerka DOAC. darunavir/kobicistat: Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in darunavirja/kobicistata je potrebno klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.
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. Sočasno dajanje z okrepljenim darunavirjem lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega darunavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR - International Normalised Ratio).
ANTIEPILEPTIKI		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati zmanjšanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija CYP450)	Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati v kombinaciji s temi zdravili. Uporaba teh učinkovin s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C _{min} ↑ 54 % karbamazepin C _{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15 % darunavir C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov darunavirja/ritonavirja ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba darunavirja/ritonavirja in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerke, da se doseže ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti darunavirja/ritonavirja morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25 % do 50 %. Uporaba karbamazepina s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klonazepam	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja s klonazepamom lahko zviša koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ANTIDEPRESIVI		
paroksetin 20 mg enkrat na dan sertralin 50 mg enkrat na dan	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C _{min} ↓ 37 % paroksetin C _{max} ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C _{min} ↓ 49 % sertralin C _{max} ↓ 44 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6 % # darunavir C _{max} ↔ V nasprotju s podatki za kombinacijo darunavir/ritonavir, lahko kombinacija darunavir/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (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.
amitriptilin dezipramin imipramin nortriptilin trazodon	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antidepresivi lahko zveča njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerke antidepresiva.
ANTIEMETIKI		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
metformin	Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja s kobicistatom pričakuje zvečanje 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)
ANTIMIKOTIKI		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir lahko zmanjša plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450) Sočasna uporaba darunavirja in kobicistata lahko zveča ali zmanjša koncentracije vorikonazola. (zaviranje CYP450)	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z okrepljenim darunavirjem, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganjem in upravičuje uporabo vorikonazola.
flukonazol izavukonazol itrakonazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljeni darunavir lahko zveča plazemske koncentracije antimikotikov in posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ali flukonazol lahko zvečajo koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Potrebna je previdnost in klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itrakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega darunavirja lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. ↑ AUC _{24h} darunavirja za 33 % (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
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).

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ANTIMALARIKI		
artemeter/ lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0., 8., 24., 36., 48., in 60.	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18 % dihidroartemisinin AUC ↓ 18 % dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C _{min} ↑ 126 % lumefantrin C _{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13 % darunavir C _{max} ↔	Kombinacija okrepljenega darunavirja in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM		
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 rezistence (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	rifabutin AUC ^{**} ↑ 55 % rifabutin C _{min} ^{**} ↑ ND rifabutin C _{max} ^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C _{min} ↑ 68 % darunavir C _{max} ↑ 39 % ^{**} vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovek) 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 darunavirjem/ritonavirjem (600 mg/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, C _{max} pa je ostal primerljiv. 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 rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opazali zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	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 darunavir/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka darunavirja/ritonavir. Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75 % zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejema rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan. Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in rifabutinom ni priporočljiva.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE		
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin everolimus irinotekan	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zveča plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem zvečajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost. Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva.
ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zveča plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvelane koncentracije kvetiapina lahko povzročijo komo (glejte poglavje 4.3).
perfenazin risperidon tioridazin lurazidon pimozid sertindol	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zveča plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lurazidonom, pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zveča plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljeni darunavir zveča plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar se ta zdravila uporablja skupaj z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
KORTIKOSTEROIDI		
kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom)	Flutikazon: v kliničnem preskušanju, v katerem 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 flutikazonapomembno 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. Učinki velike sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja niso znani. Drugi kortikosteroidi: medsebojnega delovanja niso preučili. Koncentracije teh zdravil v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja zvečajo, kar povzroči zmanjšanje koncentracije kortizola v serumu.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kortikosteroidov (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s CYP3A, lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Sočasno dajanje s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A, ni priporočljivo, razen če morebitna korist za bolnika odtehta tveganje – v tem primeru je treba bolnike spremljati glede sistemskih učinkov kortikosteroidov. Razmisliti je treba o uporabi alternativnih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnavljanja s CYP3A, npr. o beklometazonu, zlasti pri dolgotrajni uporabi.
deksametazon (sistemska oblika)	Niso preučevali. Sistemski deksametazon lahko zmanjša plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi sistema deksametazona in okrepljenega darunavirja je potrebna previdnost.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
bosentan	Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja lahko zveča plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zmanjša plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)	Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati bolnikovo prenašanje bosentana. Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in bosentanom ni priporočljiva.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
Zaviralci serinske proteaze NS3 4A		
elbasvir/grazoprevir	Okrepljeni darunavir lahko zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje CYP3A in OATP1B)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C_{min} ↓ 35 % boceprevir C_{max} ↓ 25 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C_{min} ↓ 59 % darunavir C_{max} ↓ 36 %	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in boceprevirja ni priporočljiva.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko okrepljeni 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.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159 % simeprevir C _{min} ↑ 358 % simeprevir C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↑ 18 % darunavir C _{min} ↑ 31 % darunavir C _{max} ↔ Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in simeprevirja ni priporočljiva.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niso preučevali. Lahko pričakujemo zmanjšanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega darunavirja se ne sme uporabljati pripravkov, 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.
ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C _{max} ↑ ≈2-krat # darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω skupaj s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljeni darunavir, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvečate.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81 % [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] 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 najmanjšim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % na osnovi objavljenih podatkov s kombinacijo darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega darunavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najmanjšim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da uporaba okrepljenega darunavirja, kadar je sočasno uporabljeno z lomitapidom, zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Okrepljeni darunavir lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H ₂ , brez prilagajanja odmerka.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus 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.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega darunavirja lahko pride do zvečanja 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.
OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 % Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi z darunavirjem/kobicistatom pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC kobicistata).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim darunavirjem prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda potrebno prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	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 darunavirja zviša plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
drospirenon etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkrat na dan)	drospirenon AUC ↑ 58 % ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15 % ^ε etinilestradiol AUC ↓ 30 % ^ε etinilestradiol C _{min} ND ^ε etinilestradiol C _{max} ↓ 14 % ^ε ^ε s kombinacijo darunavir/kobicistat	Pri sočasni uporabi darunavirja z zdravili, ki vsebujejo drospirenon, je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.
etinilestradiol noretindron 35 µg/1 mg enkrat na dan	ethinilestradiol AUC ↓ 44 % ^β ethinilestradiol C _{min} ↓ 62 % ^β ethinilestradiol C _{max} ↓ 32 % ^β noretindron AUC ↓ 14 % ^β noretindron C _{min} ↓ 30 % ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β 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.
ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORJEV		
naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana.

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)		
Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil vardenafil	V študiji medsebojnih delovanj [#] je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafil in enkratnega odmerka 25 mg sildenafil 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 sildenafil ali tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in okrepljenega darunavirja lahko pride do zvečanja plazemskih koncentracij sildenafil ali tadalafil. (zaviranje CYP3A)	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafil (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 sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim darunavirjem ni priporočljiva.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol 20 mg enkrat na dan	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Okrepljeni darunavir lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.

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).

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 velikih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih. Zaradi možnosti neželene učinke pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo darunavir.

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 ritonavirjem, darunavir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale darunavir, sočasno dajanje 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 preiskovancev, predhodno zdravljenih s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z darunavirjem/ritonavirjem 600 mg/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 spontanah poročilih so najpogostejše 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 darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, podobna, kot varnost darunavirja/ritonavirja 600 mg/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, predhodno zdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogostejše pojavlja pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei. Pri analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, niso odkrili novih neželenih učinkov. Povprečno je zdravljenje z darunavirjem/ritonavirjem 800 mg/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 zdravili s protiretrovirusnimi zdravili) je imelo 66,5 % preiskovancev vsaj en neželen učinek. Povprečno je zdravljenje trajalo 58,4 tedne. Najpogostejše poročani neželeni učinki so

bili diareja (28 %), navzea (23 %) in izpuščaj (16 %). Resni neželeni učinki so diabetes melitus, preobčutljivost (na učinkovino), sindrom obnove imunskega odgovora, izpuščaj in bruhanje.

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

Tabelarični pregled neželenih učinkov zdravila

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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 redki	trombocitopenija, nevtropenija, anemija, levkopenija zvečano število eozinofilcev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	vnetni sindrom obnove imunskega odgovora, preobčutljivost (na zdravilo)
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
občasni	hipotiroidizem, zvišana koncentracija tirotropina 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 na insulin, zmanjšana koncentracija lipoproteinov visoke gostote, zvečan tek, polidipsija, zvečana 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, motnje 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	vrtočlavica

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, vročinski oblivi
<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, zvišane lipaze, spahovanje, disestezijska v ustih
redki	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvečanje koncentracije alanin-aminotransferaze
občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povečana koncentracija transaminaz, zvelanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povečana koncentracija bilirubina v krvi, povečana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povečana 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	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

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiza, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšan ledvični očistek kreatinina, kristalna nefropatija [§]
<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").

Neželeni učinki darunavirja/kobicistata, opaženi pri odraslih bolnikih

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na 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*, citolitični hepatitis*

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<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>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Bolezni sečil</i>	
redki	kristalna nefropatija*§
<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 izpuščaj, v blagi do zmerni obliki. 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 predhodno zdravljenih s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja darunavir skupaj z raltegravirjem v primerjavi s shemo odmerjanja, ki je vsebovala samo darunavir ali samo raltegravir. Pojavnost izpuščaja, ki je bil po oceni raziskovalce povezan z zdravilom, je bila podobna. Stopnje izpostavljenosti izpuščaju (vse vzročnosti) so bile 10,9; 4,2 in 3,8 na 100 bolnikov let (PYR - patient years) 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 zveča 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 kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Sindrom obnove imunskega odgovora

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske 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 spontanih krvavitev 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 od 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg, predhodno zdravljenih z ART, ki so prejeli darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja dvakrat na dan in drugimi protiretrovirusnimi zdravili.
- 21 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih od 3 do < 6 let in s telesno maso 10 kg do < 20 kg (16 preiskovancev s telesno maso 15 kg do < 20 kg), predhodno zdravljenih 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, predhodno nezdravljenih z ART, starih od 12 do 17 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki so prejeli filmsko obložene 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 pri odrasli populaciji.

Druge posebne populacije

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

Med 1968 bolniki, predhodno zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600 mg/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povečanje 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 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 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_{50} 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_{50} od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC_{50} so precej nižje od 50 % razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87 μ M do > 100 μ M.

Odpornost

In vitro selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM.

Virusi, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na 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 je bilo ob začetku zdravljenja prisotnih ali so se med zdravljenjem razvile 3 ali več mutacije, povezane z odpornostjo na darunavir (RAM) (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ali M, T74P, L76V, I84V in L89V)

Povečevanje stopnje spremembe (FC – fold change) izhodiščne vrednosti EC_{50} je bila povezana z zmanjšanim virološkim odzivom. Določili so spodnjo (10) in zgornjo(40) mejno vrednost FC. Izolati z izhodiščno vrednostjo $FC \leq 10$ so občutljivi, izolati s $FC > 10$ do 40 so manj občutljivi; izolati s $FC > 40$ so rezistentni (Glejte poglavje Klinični izidi).

Virusi, izolirani pri bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 600 mg/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 HIV virusov so opazili pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART, ki so jih prvič zdravili z darunavirjem v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih *ARTEMIS*, *ODIN* in *TITAN*.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=343	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=294	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan N=296	darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi ^a , 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 nikoli ni bilo odziva	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij ^b ob zaključku preskušanja, n/N				
primarne (velike) PI mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMi	4/43	7/60	4/42	10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na 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

^a TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopij/ml)

^b IAS-USA seznam

Nizko stopnjo razvoja odpornih HIV-1 virusov so opazili pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART in so jih prvič zdravili s kombinacijo darunavir/kobicistat enkrat na dan skupaj z drugimi ART, in pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART brez RAM, ki so prejeli kombinacijo darunavir/kobicistat skupaj z drugimi ART. Spodnja preglednica prikazuje razvoj mutacij zaviralcev proteaze HIV-1 in odpornost za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanju GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. teden	
	Predhodno nezdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan N=295	Predhodno zdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan N=18
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja ^a in podatki o genotipu, ki omogoča razvoj mutacij ^b ob zaključku zdravljenja, n/N		
primarne (poglavitne) PI mutacije	0/8	1/7
PI RAMi	2/8	1/7
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja ^a in podatki o fenotipu, ki kažejo odpornost na zaviralce proteaz (PI) ob zaključku zdravljenja ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7

	GS-US-216-130 48. teden	
	Predhodno nezdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan N=295	Predhodno zdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan N=18
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virološki neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije HIV-1 RNA za $< 1 \log_{10}$ od izhodišča in ≥ 50 kopij/ml po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNA < 50 kopij/ml s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA na ≥ 400 kopij/ml ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNA za $> 1 \log_{10}$ od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNA ≥ 400 kopij/ml pri zadnjem

^b po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)

^c v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

Pri rezistencah, ki so se pojavile v preskušanju *ARTEMIS*, niso opazili navzkrižne odpornosti z drugimi ZP. V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja, niso opažali nazkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze HIV.

Klinični izidi

Učinek farmakokinetičnega ojačevalca kobicistata na darunavir so ocenili v študiji faze I pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 800 mg darunavirja skupaj s 150 mg kobicistata ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan. Parametri farmakokinetike darunavirja v stanju dinamičnega ravnovesja, okrepljenega s kobicistatom, so bili primerljivi s parametri, pridobljenimi pri okrepitvi z ritonavirjem. Za podatke o kobicistatu preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Odrasli bolniki

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan, pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART, in pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART

GS-US-216-130 je odprto preskušanje faze III z eno samo skupino preiskovancev za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj s kobicistatom pri 313 odraslih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1 (295 bolnikov brez izkušenj z zdravljenjem in 18 že zdravljenih bolnikov). Ti bolniki so prejeli 800 mg darunavirja enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan skupaj z optimiziranim osnovnim režimom (OBR - Optimised Background Regimen) zdravljenja z dvema aktivnima NRTI po izboru raziskovalca.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli v izbirnem (screening) postopku genotip brez mutacij, ki bi bile povezane z odpornostjo na darunavir, in koncentracijo HIV-1 RNA v plazmi ≥ 1000 kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Izidi po 48. tednih</i>	Predhodno nezdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan + OBR N=295	Predhodno zdravljeni z ART darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkrat na dan + OBR N=18	Vsi bolniki darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
povprečna logaritemska sprememba koncentracije HIV-1 RNA od izhodišča (log ₁₀ kopij/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča ^b	+174	+102	+170

^a pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

^b vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z ART

Dokazi o učinkovitosti darunavirja/ritonavirja 800 mg/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 mg/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 300 mg tenofovirdizoproksil fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

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

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

ARTEMIS						
	48. teden ^a			96. teden ^b		
izidi	darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800 mg/200 mg/dan N=346	razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)	darunavir/ ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800 mg/200 mg/dan N=346	razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
mediana sprememba št. CD4+ celic glede na začetno vrednost (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a podatki na osnovi analiz po 48. tednu

^b podatki na osnovi analiz po 96. tednu

^c pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

^d na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

^e bolnikom, ki niso dokončali preskušanja, je bila pripisana vrednost 0

Po 48 tednih zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem so neinferiornost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, pri vnaprej določeni meji 12 %), dokazali z analizo po 48. tednih 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 darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART

ODIN je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan z režimom darunavir/ritonavir 600 mg/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 z rezistenco na darunavir povezane mutacije (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 optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z ≥ 2 NRTIjema.

ODIN			
Izidi	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^a Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml) < 100 000	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
≥ 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. CD4+ celic (x 10 ⁶ /l) ≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S pod-tipom 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 ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)

ODIN			
Izidi	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95 % IZ razlike)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

^c Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF in CRF06_CPX

^d razlika povprečnih vrednosti

^e Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 800 mg/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri v naprej določeni meji primerljivosti 12 %) z režimom darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan tako pri ITT, kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Režima darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ART, ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopij/ml ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10⁶/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, predhodno nezdravljeni z ART, stari od 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, predhodno nezdravljenih z ART, starih od 12 do manj kot 18 let, in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log₁₀ glede na začetno vrednost.

DIONE	
Izidi v 48. tednu	darunavir/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^a	83,3 % (10)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti ^b	14
Število celic CD4+ sprememba glede na začetne vrednosti ^b	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za ≥ 1.0 log ₁₀ glede na začetno vrednost	100 %

^a pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b 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 Povzetke glavnih značilnosti zdravil za 75 mg, 150 mg, 300 mg ali 600 mg filmsko obložene tablete z darunavirjem.

Nosečnost in obdobje po porodu

Darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo 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 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 α_1 -kisllega 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 zveča plazemske koncentracije darunavirja.

Za podatke o farmakokinetičnih lastnostih kobicistata preberite 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 ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost za kar 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 α_1 -kislgi 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}C , pri zdravih prostovoljcih je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400 mg/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 mg/100 mg odmerku s ^{14}C označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5 % danega odmerka darunavirja- ^{14}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), predhodno zdravljenih 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 mg/100 mg odmerka kombinacije darunavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.2).

Pri 14 pediatričnih bolnikih (starih od 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 15 kg do < 20kg), predhodno zdravljenih 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 mg/100 mg odmerka kombinacije darunavirja/ritonavirja (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, predhodno nezdravljenih z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 800 mg/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, predhodno zdravljenih, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) * in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 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 od 3 do <6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, predhodno zdravljenih z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800 mg/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800 mg/100 mg darunavirja/ritonavirja enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih od 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje darunavirja/ritonavirja enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, predhodno zdravljenih ali nezdravljenih z ART in so brez z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM) * in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100 000 kopij/ml in število CD4+ celic ≥ 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 ≥ 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 mg/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 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/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.

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju darunavirja/ritonavirja v odmerkih 600 mg/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 ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=12) ^a	Tretje trimesečje nosečnosti (n=12)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 za AUC_{12h}

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju darunavirja/ritonavirja v odmerkih 800 mg/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 _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale darunavir/ritonavir v odmerkih 600 mg/100 mg dvakrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max}, AUC_{12h} 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_{12h} 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 darunavir/ritonavir v odmerkih 800 mg/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} 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_{24h} 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_{24h} 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_{24h} 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).

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_{24h} , 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_{24h} , 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 očiščev 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 (AUC - 0,5-kratnik) 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 ni dovoljeno 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 mg/kg, 450 mg/kg in 1000 mg/kg, pri podganah pa 50 mg/kg, 150 mg/kg 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

koloidni brezvodni silicijev dioksid
mikokristalna celuloza
krospovidon
natrijev karboksimetilškrob
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE plastenke: 100 dni.

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE plastenke: 90 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-Al)

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Hladno oblikovani pretisni omot PVC/Al/OPA-Al

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Steklenička HDPE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 30, 60 filmsko obloženimi tabletami in 60 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-aluminijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 30, 60 filmsko obloženimi tabletami in 60 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE plastenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 60 in 100 filmsko obloženimi tabletami.

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC-aluminijevi pretisni omoti s po 30 filmsko obloženimi tabletami in 30 x1 filmsko obloženo tableto.

PVC/alu/OPA-aluminijevi pretisni omoti, narejeni s hladnim stiskanjem, s po 30 filmsko obloženimi tabletami in 30 x1 filmsko obloženo tableto.

HDPE plastenka s polipropilensko (PP) navojno zaporko s po 30, 60, 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete

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

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. januar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 16 september 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/YYYY}

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN 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. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom.

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

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske 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 (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti
480 filmsko obloženih tablet
480 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko
480 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Darunavir Viartis 75 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

480 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po odprtju porabiti v 100 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

EU/1/16/1140/005

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti
240 filmsko obloženih tablet
240 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko
60 filmsko obloženih tablet
240 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Darunavir Viartis 150 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet
240 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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
Po odprtju porabiti v 100 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

120 filmsko obloženih tablet

120 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko

30 filmsko obloženih tablet

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Darunavir Viartis 300 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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
Po odprtju porabiti v 100 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti
30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
60 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Darunavir Viartis 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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
Po odprtju porabiti v 100 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

60 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Darunavir Viartis 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Po odprtju porabiti v 100 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA PRETISNE OMOTE IN PLASTENKE)****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Škatla s pretisnimi omoti

30 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

Škatla s plastenko

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Samo za plastenke: Po odprtju porabiti v 90 dneh.

Samo za škatle:

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

<Samo pretisni omot (PVC/PE/PVDC-Al)>

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Darunavir Viartis 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**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH 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

60 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Po odprtju porabiti v 90 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

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

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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete
darunavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 75 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let, s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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

Zdravilo	Uporaba zdravila
<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 vročice
<i>lurazidon, pimozid, kvetiapin</i> ali <i>sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> (<i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>)	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron, 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 s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin (opioidi)
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir, se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki) 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršne koli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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 kakršne koli 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bil uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Darunavirja se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let, ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, klopidogetrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje darunavirja 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.
- *kortikosteroidi (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom)*; ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *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 s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki injekcije, zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo
Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

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

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

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, 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 darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.
Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Odmerek za otroke, starejše od 3 let, in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil 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 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko

predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Za otroka bodo morda bolj primerne druge farmacevtske oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa:	en odmerek je:
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov darunavirja + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov darunavirja + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov darunavirja + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila Darunavir Viatris enkrat na dan. Tega odmerka se ne da doseči s 75 – miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Navodila za otroke

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

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 75-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti darunavirja po 300 miligramov ali ena tableta darunavirja po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.
- ALI
- 800 miligramov (dve tableti darunavirja po 400 miligramov ali ena tableta darunavirja po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. 400-miligramske in 800-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

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

Navodila za odrasle

- Darunavir jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite s hrano. Brez hrane darunavir ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske in 150-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 darunavirja. 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 zveča 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 darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

Druga resna neželena učinka 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 (najpogostejše ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči ali šibkost 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 (neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za platenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 75 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV1 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 75 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 480 filmsko obloženimi tabletami in v plastenkah s po 480 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limiterd
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austris GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

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

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 150 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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

Zdravilo	Uporaba zdravila
<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 vročice
<i>Lurazidon, pimoziid, kvetiapin ali sertindol</i>	zdravljenje psihiatričnih motenj
<i>alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin in metilergonovin)</i>	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin kinidin, ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca, npr. motenj srčnega ritma
<i>Lovastatin, simvastatin in lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
kombinacija zdravil <i>lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki) 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bilo uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Darunavirja se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let, ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, 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, klopidogetrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje darunavirja 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.
- *kortikosteroidi (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom)*; ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *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, simeprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)
- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, kadar se uporablja v obliki injekcije, zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo
Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

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

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

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 darunavirja omotični.

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 15 kg, ki še niso prejemali 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 darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti.

Telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil 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 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko

predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Za otroka bodo morda bolj primerne druge farmacevtske oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa:	en odmerek je:
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov darunavirja + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov darunavirja + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov darunavirja + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila Darunavir Viatris enkrat na dan. Tega odmerka se ne da doseči s 150 – miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Navodila za otroke

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

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 150-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti darunavirja po 300 miligramov ali ena tableta darunavirja po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.
- ALI
- 800 miligramov (dve tableti darunavirja po 400 miligramov ali ena tableta darunavirja po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. 400-miligramske in 800-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

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

Navodila za odrasle

- Darunavir jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite s hrano. Brez hrane darunavir ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.
- 75-miligramske in 150-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 darunavirja. 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 zveča 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 katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

Druga resna neželena učinka 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 (najpogostejše ustnic ali oči), ekcem, prekomerno potenje, nočno potenje, izguba las, akne, koža, ki se lušči, obarvanje nohtov
- bolečina v mišicah, krči ali šibkost 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatrix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za platenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 150 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV2 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 150 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 240 filmsko obloženimi tabletami in v plastenkah s po 60 in 240 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

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

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 300 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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>avanafile</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 vročice
<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>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>)	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepiridil</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</i> / <i>ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<i>naloksehol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki) 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.

- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bilo uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Darunavirja se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, klopidoogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenolone*. Sočasno dajanje darunavirja in drospirenolona 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.
- *kortikosteroidi* (vključno z *betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom*); ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila 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, simeprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)

- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron*, *klorazepat*, *diazepam*, *estazolam*, *flurazepam*, *midazolam*, *kadar se uporablja v obliki injekcije*, *zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

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

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

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 darunavirja omotični.

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 300-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerek za odrasle, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov (dve tableti darunavirja po 300 miligramov ali ena tableta darunavirja po 600 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.
ALI
- 800 miligramov (dve tableti darunavirja po 400 miligramov ali ena tableta darunavirja po 800 miligramov) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. 400-miligramske in 800-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

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

Navodila za odrasle

- Darunavir jemljite vedno skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite 600 miligramov darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite s hrano. Brez hrane darunavir ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot sta voda ali mleko.
- 75-miligramske in 150-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, 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 darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja ^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil 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 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Za otroka bodo morda bolj primerne druge farmacevtske oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa:	en odmerek je:
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov darunavirja + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov darunavirja + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov darunavirja + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila Darunavir Viatris enkrat na dan. Tega odmerka se ne da doseči s 300 – miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja ^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Navodila za otroke

- Otrok mora darunavir vedno zaužiti skupaj z ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Viatris, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 darunavirja. 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 zveča 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 katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

Druga resna neželena učinka 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 ali šibkost 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 300 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV3 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 300 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 30, 60 in 120 filmsko obloženimi tabletami in v plastenkah s po 30 in 120 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 400 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok (starih 3 leta ali starejših 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).

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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>avanafile</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 vročice
<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>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>)	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepiridil</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 s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<i>naloksehol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki), 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.

- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bilo uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Darunavirja se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, klopidoogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje darunavirja 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.
- *kortikosteroidi* (vključno z *betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom*); ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila 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, simeprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)

- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron*, *klorazepat*, *diazepam*, *estazolam*, *flurazepam*, *midazolam*, kadar se uporablja v obliki injekcije, *zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

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

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

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 s stroji in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju darunavirja omotični.

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

400-miligramske tablete darunavirja se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov enkrat na dan.

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Običajni odmerek darunavirja je 800 miligramov (dve 400-miligramski tableti zdravila Darunavir Viatris ali ena 800-miligramska tableta zdravila Darunavir Viatris) enkrat na dan.

Darunavir morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja in hrano. Brez kobicistata ali ritonavirja in hrane darunavir ne more pravilno delovati. 30 minut preden vzamete darunavir in kobicistat ali ritonavir morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna.

Tudi če se počutite bolje, darunavirja in kobicistata ali ritonavirja ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Navodila za odrasle

- Enkrat na dan, vsak dan vzemite dve 400-miligramski tableti istočasno.
- Darunavir vzemite vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir vzemite skupaj s hrano.

- Tablete pogoltnite s pijačo, kot sta voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z darunavirjem in kobicistat ali ritonavir.

Odmerek za odrasle, ki ste že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil vaš zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 800 miligramov darunavirja (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali ena tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.
ALI
- 600 miligramov darunavirja (dve tableti po 300 miligramov darunavirja ali ena tableta po 600 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.

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

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

- Običajni odmerek darunavirja je 800 miligramov (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerjanje je naslednje:

- 800 miligramov darunavirja (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan
ALI
- 600 miligramov darunavirja (dve tableti po 300 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 600 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan

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

Navodila za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg

- Vzemite 800 miligramov darunavirja (2 tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) vsak dan ob istem času, enkrat na dan.
- Darunavir vzemite vedno skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite 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 darunavirjem in ritonavir.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Viatris, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite s kobicistatom ali z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 Viatris. 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 zveča 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 katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

Druga resna neželena učinka 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 zaspiti.

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 ali šibkost 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 400 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karbosimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV4 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 400 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 30 in 60 filmsko obloženimi tabletami in v HDPE plastenkah s po 60 in 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Helathcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L..
Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 3 let, s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so okuženi z virusom HIV in so že uporabljali druga protiretrovirusna zdravila.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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>avanafile</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 vročice
<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>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>)	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepiridil</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</i> / <i>ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<i>naloksefol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki), 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.

- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bilo uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Darunavirja se pri otrocih, ki so mlajši od 3 let, ali imajo telesno maso manjšo od 15 kilogramov, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, 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, klopidoogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenol*. Sočasno dajanje darunavirja in drospirenolona 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.
- *kortikosteroidi* (vključno z *betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom*); ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila 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, simeprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)

- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron*, *klorazepat*, *diazepam*, *estazolam*, *flurazepam*, *midazolam*, *kadar se uporablja v obliki injekcije*, *zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

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

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

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 Viatris omotični.

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Potrebovali boste odmerek, ki se ga ne da doseči s 600-miligramskimi tabletami darunavirja. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerek za odrasle, ki ste že prejemali protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil vaš zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 600 miligramov darunavirja (dve tableti po 300 miligramov darunavirja ali ena tableta po 600 miligramov darunavirja) skupaj 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan. ALI
- 800 miligramov darunavirja (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali ena tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan. Darunavir Viatris 400-miligramske in 800-miligramske tablete se lahko uporabljajo samo za doseganje odmerka 800 miligramov.

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

Navodila za odrasle

- Darunavir jemljite vedno skupaj s ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.
- Zjutraj vzemite eno 600-miligramsko tableto darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Zvečer vzemite eno 600-miligramsko tableto darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite s hrano. Brez hrane darunavir ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot sta voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene uporabi pri otrocih, vendar jih v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi odrasli.

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, 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 darunavirja skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti.

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja ^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Odmerek za otroke starejše od 3 let in s telesno maso najmanj 15 kilogramov, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil 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 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, dvakrat na dan ali 800 miligramov darunavirja, skupaj s 100 miligrami ritonavirja, enkrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal koliko tablet zdravila Darunavir Viatris in koliko ritonavirja (kapsul, tablet ali peroralne raztopine) mora otrok zaužiti. Obstajajo tudi tablete drugih jakosti in zdravnik lahko predpiše določeno kombinacijo tablet, da doseže primeren odmerek. Za otroka bodo morda bolj primerne druge farmacevtske oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerjanje dvakrat na dan

telesna masa:	en odmerek je:
med 15 in 30 kilogrami	375 miligramov darunavirja + 50 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
med 30 in 40 kilogrami	450 miligramov darunavirja + 60 miligramov ritonavirja dvakrat na dan
več kot 40 kilogramov	600 miligramov darunavirja + 100 miligramov ritonavirja dvakrat na dan

* Za otroke, stare 12 let ali starejše in s telesno maso najmanj 40 kg bo zdravnik določil ali lahko uporabljajo 800 miligramski odmerek zdravila Darunavir Viatris enkrat na dan. Tega odmerka se ne da doseči s 600-miligramskimi tabletami. Na voljo so druge jakosti zdravila Darunavir Viatris.

Odmerjanje enkrat na dan

telesna masa	en odmerek darunavirja je	en odmerek ritonavirja ^a je
med 15 in 30 kilogrami	600 miligramov	100 miligramov
med 30 in 40 kilogrami	675 miligramov	100 miligramov
več kot 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

^a peroralna raztopina ritonavirja: 80 miligramov na mililiter

Navodila za otroke

- Otrok mora darunavir vedno zaužiti skupaj s ritonavirjem. Brez ritonavirja darunavir ne more pravilno delovati.

- Predpisani odmerek darunavirja in ritonavirja mora otrok zaužiti dvakrat na dan ali enkrat na dan. Če se otroku predpiše darunavir dvakrat na dan, mora vzeti en odmerek zjutraj in enega zvečer. Otrokov zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vašega otroka.
- Otrok mora darunavir zaužiti s hrano. Brez hrane darunavir ne more pravilno delovati. Vrsta hrane ni pomembna.
- Otrok mora tablete pogoltniti s pijačo, kot sta voda ali mleko.
- 75-miligramske, 150-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene uporabi pri otrocih s telesno maso manjšo od 40 kilogramov, vendar se lahko uporabljajo tudi v nekaterih drugih primerih.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Viatris, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 6 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 Viatris. 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 zveča 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 katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

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

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

- driska.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo 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 zaspiti.

Občasni neželeni učinki (pojavijo 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 ali šibkost 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 (pojavijo 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za plastenke: Po odprtju porabiti v 100 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 600 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV5 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 600 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 30 in 60 filmsko obloženimi tabletami in v HDPE plastenkah s po 30, 60 in 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatris Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Navodilo za uporabo

Darunavir Viatris 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Darunavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Darunavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Darunavir Viatris?

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje učinkovino darunavir. Darunavir je protiretrovirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV). Sodi v skupino zaviralcev proteaz. Darunavir 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?

Darunavir uporabljamo za zdravljenje odraslih in otrok (starih 3 leta ali starejših 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).

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Darunavir Viatris

Ne jemljite zdravila Darunavir Viatris:

- če ste **alergični** na darunavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali na ritonavir,
- 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 Viatris 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>avanafile</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 vročice
<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>ergometrin</i> in <i>metilergonovin</i>)	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>amiodaron</i> , <i>bepiridil</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</i> / <i>ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV, zdravilo je uvrščeno v isto skupino kot darunavir
<i>elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe s hepatitisom C
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje zvečane prostate
<i>sildenafil</i>	zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni napad
<i>naloksehol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Darunavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV.

Pri osebah, ki jemljejo darunavir, 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 darunavir se lahko pojavi izpuščaj, ki lahko preide v hudo obliko ali celo ogroža življenje. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), se izpuščaji lahko pojavijo pogostejše (večinoma v blagi do zmerni obliki), 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 s hepatitisom B ali C. Zdravnik bo lahko ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete darunavir.

- Povejte svojemu zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Darunavir lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. povečane 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 s 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 s 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**. Darunavir lahko poveča 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

Darunavir je bilo uporabljen 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 Viatris.

Otroci

Zdravilo Darunavir Viatris 800 miligramov se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 let, ali s telesno maso manj kot 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Darunavir Viatris

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z darunavirjem. Navedena so zgoraj pod naslovom '**Zdravila Darunavir Viatris ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil:**'.

Večinoma se darunavir lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili proti HIV, ki spadajo v druge skupine [npr. NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), CCR5 antagonisti and FI (zaviralci fuzije)]. Darunavir z ritonavirjem ni bil preskušan 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 darunavirja 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 s HIV)
- *boceprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom C)
- *rifapentin, rifabutin* (zdravila za zdravljenje nekaterih okužb kot je tuberkuloza)
- *sakvinavir* (za zdravljenje okužbe s HIV).

Darunavir 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, klopidoogrel* (za zmanjšanje strjevanja krvi), ker se lahko spremenijo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; darunavir bi lahko zmanjšal njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenolone*. Sočasno dajanje darunavirja in drospirenolona 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.
- *kortikosteroidi* (vključno z *betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom in triamcinolonom*); ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetne črevesne bolezni, vnetnih stanj kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih stanj. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Če ni možno uporabiti alternativnih zdravil, se lahko uporablja le po zdravstveni oceni in pod strogim nadzorom s strani vašega zdravnika zaradi stranskih učinkov kortikosteroidov.
- *buprenorfin/nalokson* (zdravila 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, simeprevir* (za zdravljenje okužbe s hepatitisom 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 darunavirja.

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 s 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 vročice)

- *bosentan* (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *buspiron*, *klorazepat*, *diazepam*, *estazolam*, *flurazepam*, *midazolam*, kadar se uporablja v obliki injekcije, *zoldipem* (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 Viatris skupaj s hrano in pijačo

Glejte poglavje 3 «Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris».

Nosečnost in dojenje

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati darunavirja skupaj z ritonavirjem, razen če vam jemanje izrecno naroči vaš zdravnik. Nosečnice ne smejo jemati darunavirja skupaj s kobicistatom.

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

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 Viatris omotični.

Zdravilo Darunavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Darunavir Viatris

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 Viatris in ritonavirja, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

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

800-miligramske tablete zdravila Darunavir Viatris so namenjene za uporabo enkrat na dan.

Odmerek za odrasle, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

Običajni odmerek darunavirja je 800 miligramov (dve 400-miligramski tableti darunavirja ali ena 800-miligramska tableta darunavirja) enkrat na dan.

Darunavir morate jemati vsak dan in vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali 100 miligrami ritonavirja in hrano. Brez kobicistata ali ritonavirja in hrane darunavir ne more pravilno delovati. 30 minut preden vzamete darunavir in kobicistat ali ritonavir morate pojesti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane ni pomembna.

Tudi če se počutite bolje, darunavirja in kobicistata ali ritonavirja ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Navodila za odrasle

- Enkrat na dan, vsak dan ob istem času vzemite eno 800-miligramsko tableto.
- Darunavir vzemite vedno skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir vzemite skupaj s hrano.
- Tableto pogoltnite s pijačo, kot je voda ali mleko.

- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z darunavirjem in kobicistat ali ritonavir.

Odmerek za odrasle, ki ste že prejeli protiretrovirusno zdravljenje (to bo določil vaš zdravnik)

Odmerek je lahko:

- 800 miligramov darunavirja (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali ena tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 150 miligrami kobicistata ali s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan.
ALI
- 600 miligramov darunavirja (dve tableti zdravila po 300 miligramov darunavirja ali ena tableta po 600 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan.

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

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (to bo določil zdravnik)

- Običajni odmerek darunavirja je 800 miligramov (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan.

Odmerek za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila (to bo določil zdravnik)

Odmerjanje je naslednje:

- 800 miligramov darunavirja (dve tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja enkrat na dan
ALI
- 600 miligramov darunavirja (dve tableti po 300 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 600 miligramov darunavirja) skupaj s 100 miligrami ritonavirja dvakrat na dan

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

Navodila za otroke, stare 3 leta in več, s telesno maso najmanj 40 kg

- Vzemite 800 miligramov darunavirja (2 tableti po 400 miligramov darunavirja ali 1 tableta po 800 miligramov darunavirja) vsak dan ob istem času, enkrat na dan.
- Darunavir vzemite vedno skupaj s 100 miligrami ritonavirja.
- Darunavir jemljite s hrano.
- Tablete pogoltnite s pijačo, kot sta voda ali mleko.
- Po navodilih zdravnika, vzemite tudi ostala zdravila proti HIV, ki jih uporabljate v kombinaciji z darunavirjem in ritonavir.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Darunavir Viatris, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Darunavir Viatris

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tablete takoj. Zdravilo vedno jemljite s kobicistatom ali z ritonavirjem in 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.

Ne prenehajte jemati zdravila Darunavir Viatris, 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 Viatris. 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 zveča 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 katerikoli neželeni učinek, obvestite svojega zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati darunavir. 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), siljenje na bruhanje, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Kožni izpuščaj (če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem, se pojavlja pogosteje), srbenje. Izpuščaj je običajno v blagi do zmerno hudi obliki. 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 darunavirjem.

Druga resna neželena učinka 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 ali šibkost 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, suhe ustnice, 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/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 darunavir. 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. 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 Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za plastenke: Po odprtju porabiti v 90 dneh.

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 Viatris

- Učinkovina je darunavir. Ena tableta vsebuje 800 miligramov darunavirja.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, krospovidon, natrijev karboksimetilškrob, hipromeloza, magnezijev stearat. Filmska obloga tablete vsebuje delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol in smukec.

Izgled zdravila Darunavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, ovalne, na obeh straneh izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako M na eni strani in DV8 na drugi tablete.

Zdravilo Darunavir Viatris 800 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih s po 30 filmsko obloženimi tabletami in v HDPE plastenkah s po 30, 60 in 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Izdelovalca

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Autria GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L..
Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

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