

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

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

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tablet obsahuje 400 mg darunaviru.

### Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tablet obsahuje 800 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

### Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety

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

### Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

- neboli predtým liečení antiretrovirusovou liečbou (ART) (pozri časť 4.2).
- boli predtým liečení ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM, z angl. darunavir-resistance associated mutations) a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek x 10<sup>6</sup>/l. Pri rozhodovaní o začatí liečby darunavírom u pacientov, ktorí už boli predtým liečení ART, by malo vyšetrenie genotypu usmerniť použitie darunaviru (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

### Dávkovanie

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

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

#### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

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

#### *Dospelí pacienti predtým liečení ART*

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

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

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

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

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

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

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/L$  (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovací režim 800 mg jedenkrát denne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne s jedlom. Darunavir Krka 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. Dávka iného liečiva zlepšujúceho farmakokinetiku, ktorý sa má používať s darunavirom u detí mladších ako 12 rokov, nebola stanovená.
- V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, je odporúčaný režim dávkovania opísaný v Súhrne charakteristických vlastností lieku Darunavir Krka 600 mg tablety.

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

#### *Odporúčanie pri vynechaní dávky*

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Pediatrická populácia*

Darunavir Krka sa nemá používať u detí

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

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

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

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

### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

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

Relevantné pre darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom:

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

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

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

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

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

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto nemôže byť vylúčené, že lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu byť vytiesnené z väzby na tento proteín (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

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

### Pediatrická populácia

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

### Gravidita

Darunavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko.

Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

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

### Starší ľudia

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

### Závažné kožné reakcie

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

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

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

### Hepatotoxicita

Počas užívania darunaviru bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) bola

hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s darunavirom/ritonavikom. Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane závažných a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, sa obráťte na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

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

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

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

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

#### *Pacienti s hemofiliou*

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

#### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a

glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Osteonekróza

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

### Imunoreštitučný zápalový syndróm

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

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

### Liekové interakcie

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

#### *Liek na zlepšenie farmakokinetiky a súčasne užívané lieky*

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

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

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

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



## 4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

Darunavir a kobicistát sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, a preto môže súbežné použitie s induktormi CYP3A viesť k subterapeutickým plazmatickým expozíciám darunaviru. Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavikom: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. ľubovník bodkovaný, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné použitie darunaviru/kobicistátu so slabými až stredne silnými induktormi CYP3A (napr. efavirenz, etravirín, nevirapín, flutikazón a bosentan) sa neodporúča (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

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

### Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavikom posilneným ritonavikom

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

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

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

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

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

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

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

#### Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným kobicistátom

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

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

#### Tabuľka interakcií

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

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

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

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

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s darunavirom, vyhľadať informácie

o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

**Tabuľka 1. Interakcie a odporúčané dávkovanie s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súbežnom podávaní
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Posilnený darunavir a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Posilnený darunavir a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<i>Nukleo(z)tíidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC ↓ 9% didanozín C <sub>min</sub> ND didanozín C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnený darunavir a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití posilneného darunaviru s jedlom.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky tenofoviru disoproxililu, pozri časť 4.4.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofoviru alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s posilneným darunavirom.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s posilneným darunavirom nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	Posilnený darunavir sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky emtricitabínu alebo lamivudínu, pozri časť 4.4.
<i>Nenukleo(z)tíidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%	Pri súbežnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované

	<p>#darunavir AUC ↓ 13%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↓ 31%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↓ 15%</p> <p>(↑ efavirenz v dôsledku CYP3A inhibície)</p> <p>(↓ darunavir v dôsledku CYP3A indukcie)</p>	<p>klinické sledovanie toxicity na centrálny nervový systém spojené so zvýšenou expozíciou efavirenzu.</p> <p>Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonaviro 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C<sub>min</sub> darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom/ritonaviro, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).</p> <p>Súbežné podávanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
<p>Etravirín</p> <p>100 mg dvakrát denne</p>	<p>etravirín AUC ↓ 37%</p> <p>etravirín C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>etravirín C<sub>max</sub> ↓ 32%</p> <p>darunavir AUC ↑ 15%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↔</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>Súbežné podávanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
<p>Nevirapín</p> <p>200 mg dvakrát denne</p>	<p>nevirapín AUC ↑ 27%</p> <p>nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 47%</p> <p>nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 18%</p> <p>#darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti.</p> <p>(↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)</p>	<p>Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>Súbežné podávanie darunaviru užívaného súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
<p>Rilpivirín</p> <p>150 mg jedenkrát denne</p>	<p>rilpivirín AUC ↑ 130%</p> <p>rilpivirín C<sub>min</sub> ↑ 178%</p> <p>rilpivirín C<sub>max</sub> ↑ 79%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Posilnený darunavir a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.</p>
<p><b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru†</b></p>		
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg jedenkrát denne</p>	<p>atazanavir AUC ↔</p> <p>atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52%</p> <p>atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↔</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonaviro 400/100 mg dvakrát denne.</p> <p>Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.</p>	<p>Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovirusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného užívania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>
<p>Indinavir</p> <p>800 mg dvakrát denne</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23%</p> <p>indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%</p> <p>indinavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>#darunavir AUC ↑ 24%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru</p>	<p>Pri intolerancii súbežného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.</p> <p>Darunavir podávaný súbežne s</p>

	800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.	kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.	Neodporúča sa kombinovať darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom. Darunavir podávaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).
<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné použitie posilneného darunaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> na základe neštandardizovaných veľkostí dávky	
<b>CCR5 ANTAGONISTY</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denne	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C <sub>min</sub> ND maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129% koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti	Keď sa maravirok podáva s posilneným darunavirom, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b>		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANESTETIKÁ</b>		
Alfentanil	Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný posilneným darunavirom	Súbežné použitie s posilneným darunavirom môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
<b>LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		

Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón Amiodarón Bepridil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a posilneného darunaviru sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61% digoxín C <sub>min</sub> ND digoxín C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení posilneným darunavirom užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57% klaritromycín C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromycín C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri podávaní s darunavirom/ritonavikom neboli zistiteľné koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s posilneným darunavirom. Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulantov môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu, (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Užívanie posilneného darunaviru a priameho perorálneho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp sa neodporúča, pretože môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.
Dabigatran etexilát Edoxaban	dabigatran etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %	Darunavir/ritonavir: Má sa zväziť klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky PPA, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s darunavirom/rtv.  Darunavir/kobicistát: Klinické monitorovanie a zníženie dávky sa vyžaduje, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom

Tikagrelor	<p>darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne:  dabigatran AUC ↑ 88 %  dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99 %</p> <p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežne podávanie posilneného darunaviru a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu).</p>	<p>CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s darunavirom/kobi.</p> <p>Súbežné podávanie posilneného darunaviru a tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Klopidogrel	<p>Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.</p>	<p>Súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP, (napr. prasugrel) sa odporúča.</p>
Warfarín	<p>Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a posilneného darunaviru môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní warfarínu s posilneným darunavirom sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).</p>
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Fenobarbital Fenytoín	<p>Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)</p>	<p>Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami. Užívanie týchto liekov s darunavirom/kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne	<p>karbamazepín AUC ↑ 45%  karbamazepín C<sub>min</sub> ↑ 54%  karbamazepín C<sub>max</sub> ↑ 43%  darunavir AUC ↔  darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15%  darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25% až 50%, ak sa podáva s darunavirom/ritonavírom. Užívanie karbamazepínu s darunavirom súbežne podávaným s kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Klonazepam	<p>Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.</p>
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	<p>paroxetín AUC ↓ 39%  paroxetín C<sub>min</sub> ↓ 37%  paroxetine C<sub>max</sub> ↓ 36%  #darunavir AUC ↔  #darunavir C<sub>min</sub> ↔  #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s posilneným darunavirom, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu</p>
Sertralín 50 mg jedenkrát denne	<p>sertralín AUC ↓ 49%  sertralín C<sub>min</sub> ↓ 49%</p>	

Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	<p>sertralín <math>C_{max}</math> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 6% #darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Na rozdiel od týchto údajov s darunavirom/ritonavirovom, darunavir/kobicistát môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto antidepresív (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A).</p> <p>Súbežné použitie posilneného darunaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)</p>	<p>posilneným darunavirom, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.</p> <p>Keď sa tieto antidepresíva podávajú s posilneným darunavirom, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.</p>
<b>ANTIDIABETIKÁ</b>		
Metformín	Neskúmalo sa. Na základe teoretických úvah sa očakáva, že darunavir užívaný s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	Odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich darunavir spolu s kobicistátom. (netýka sa darunaviru užívaného spolu s ritonavirovom)
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilneného darunaviru je kontraindikované.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450) Koncentrácia vorikonazolu sa môže zvýšiť alebo znížiť, keď sa podáva súbežne s darunavirom užívaným spolu s kobicistátom. (inhibícia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s posilneným darunavirom, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Posilnený darunavir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a posilneného darunaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebná liečba posilneným darunavirom, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie



		obličiek alebo pečene je kolchicín s posilneným darunavirom kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemether/lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinín AUC ↓ 18% dihydroartemisinín C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinín C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrín AUC ↑ 175% lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinácia posilneného darunaviru a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatrnosťou.
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania virologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečenej reakcií.	Kombinácia rifapentínu a posilneného darunaviru sa neodporúča. Súbežné podávanie rifampicínu a posilneného darunaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit)  Štúdiá interakcií preukázala porovnateľnú dennú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s darunavirom/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C <sub>max</sub> zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii.  (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa darunavir užívaný spolu s 100 mg ritonavírom podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.	U pacientov užívajúcich kombináciu s darunavirom súbežne s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunaviru/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky darunaviru/ritonaviru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.  Súbežné podávanie darunaviru užívaného s kobicistátom a rifabutinom sa neodporúča.

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

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

Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 fold atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 fold atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fold #darunavir/ritonavir  atorvastatín AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatín C <sub>min</sub> ND pravastatín C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti..
Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48% <sup>  </sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavikom  rosuvastatín AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnený darunavir zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTAGONISTY H<sub>2</sub>-RECEPTOROV</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnený darunavir a inhibítory H <sub>2</sub> -receptora sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súbežné použitie everolimu a posilneného darunaviru sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDCH</b>		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Na začiatku užívania spolu s posilneným darunavirom nie je potrebná úprava dávky metadonu.

jedenkrát denne	darunavir/kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	Avšak úprava dávky metadonu môže byť potrebná pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxón AUC ↔ naloxón C <sub>min</sub> ND naloxón C <sub>max</sub> ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s posilneným darunavirom, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnený darunavir zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Drospirenón Etinylstradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)	drospirenón AUC ↑ 58 % <sup>€</sup> drospirenón C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenón C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>€</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>€</sup> <sup>€</sup> s darunavirom/kobicistátom	Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.
Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretisterón AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretisterón C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretisterón C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirom/ritonavirovom	Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s posilneným darunavirom sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdií skúmajúcej interakcie# sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a posilneného darunaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s posilneným darunavirom je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie posilneného darunaviru a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť

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

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

- † Účinnosť a bezpečnosť používania darunaviru so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča
- ‡ Štúdiá sa uskutočnila s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

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

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

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

### Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu u potomstva.

Ženy majú byť poučené, aby nedojčili počas liečby Darunavirom Krka kvôli možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa, odporúča sa ženám infikovaným vírusom HIV, aby nedojčili.

### Fertilita

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopenia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

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

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

Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

#### **Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavir 800/100 mg v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní**

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté zriedkavé	trombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Porucha imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté menej časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH (laktát dehydrogenázy) v krvi



<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neprirodzené sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha rytmu spánkovej fázy
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval na EKG, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté uncommon	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, abdominálna distenzia, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hematéméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky),

	pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, pigmentácia nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevenson-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znížený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštalická nefropatia <sup>§</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

<sup>§</sup>nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

**Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/kobicistátom u dospelých pacientov**

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
časté	precitlivenosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy

<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea, nauzea
časté	vracanie, bolesti brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária
zriedkavé	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, Stevenson-Johnsonov syndróm*
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
zriedkavé	kryštalická nefropatia*§
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únava
menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

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

§ nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4. V štúdií s jednou skupinou, ktorá skúmala darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne a s iným antiretrovirotikami, 2,2 % pacientov ukončilo liečbu kvôli vyrážke.

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

Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a neviedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

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

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

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

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

#### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

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

#### *Krvácanie u pacientov s hemofiliou*

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

#### Pediatrická populácia

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

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

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

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

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

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

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

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

##### Mechanizmus účinku

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

##### Antivírusová aktivita *in vitro*

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

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

##### Rezistencia

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

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

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny v EC<sub>50</sub> (FC) darunaviru súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou FC ≤ 10 sú citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s FC > 40 sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

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

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

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

**Tabuľka 4. zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách ARTEMIS, ODIN a TITAN**

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Spontánne	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými fenotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

<sup>b</sup> zoznamy IAS-USA

#### Skrížená rezistencia

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

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

### Klinické výsledky

Vplyv farmakokinetického zosilňovača na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa hodnotil v štúdií fázy I u zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg so 100 mg ritonaviru alebo s iným farmakokinetickým zosilňovačom jedenkrát denne. Farmakokinetické parametre darunaviru boli v ustálenom stave porovnateľné, keď bol posilnený ritonavírom.

### Dospelí pacienti

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

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

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

**Tabuľka 5. Údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie *ARTEMIS*.**

ARTEMIS						
	Týždeň 48 <sup>a</sup>			Týždeň 96 <sup>b</sup>		
<i>Outcomes</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50kópii/ml <sup>c</sup> Všetci pacienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>

medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	137	141		171	188	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

<sup>a</sup> Údaje založené na analýzach v 48. týždni

<sup>b</sup> Údaje založené na analýzach v 96. týždni

<sup>c</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>d</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

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

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

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

**Tabuľka 6. Údaje o účinnosti zo štúdie ODIN.**

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



<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

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

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

### Pediatrickí pacienti

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

**DIONE** je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami. Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

**Tabuľka 7. Údaje o účinnosti zo štúdie DIONE.**

DIONE	
Výsledky v 48.týždni	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	14
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>c</sup>	221
$\geq 1,0$ log <sub>10</sub> pokles vírusového zaťaženia v plazme oproti východiskovej hodnote	100%

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

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

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

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s kobicistátom alebo s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozičiu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií  $\alpha_1$ - kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

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

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

### Absorpcia

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

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

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

### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

15 hodín.

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

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

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

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

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

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

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

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pohlavie*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s <sup>14</sup>C rádioaktívne označeným darunavírom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme. Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze

farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 – 60 ml/min, n=20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

**Tabuľka 8. Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode**

Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=12) <sup>a</sup>	Tretí trimester gravidity (n=12)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

**Tabuľka 9. Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode**

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

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

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

porovnaní s obdobím po pôrode.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru. U žien dostávajúcich darunavir/kobicistát počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  darunaviru o 37 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín  $C_{min}$  okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistátu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

**Tabuľka 10. Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistátu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode**

<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=7)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=6)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

počtu mláďat, ktoré sa prejavilo úľakovou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečivu u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórných potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s krčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórných potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli spozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

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

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

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myši (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myši *in vivo*.

## 6. FARMAKOKINETICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety:*

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

*Obal tablety:*

Poly(vinylalkohol)  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Oxid železitý, žltý (E172) – *len pre 400 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý, červený (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašu uchovávajte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

*400 mg filmom obalené tablety:*

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

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

*800 mg filmom obalené tablety:*

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

*400 mg filmom obalené tablety:*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/001  
60 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/002  
90 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/003  
180 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/004

*800 mg filmom obalené tablety:*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/009  
90 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/010

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. január 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. november 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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



## 1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka 600 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tablet obsahuje 600 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

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

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

#### *Dospelí pacienti liečení ART*

Odporúčaný režim dávkovania je 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a

s jedlom. Darunavir Krka 600 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 600 mg dvakrát denne.

*Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

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

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

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

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

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

**Tabuľka 1. Odporúčaná dávka darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)**

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (jedenkrát denne s jedlom)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

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

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

Dávkovanie darunaviru a ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10<sup>6</sup>/L.

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

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

**Tabuľka 2 Odporúčaná dávka darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)**

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (jedenkrát denne s jedlom)	Dávka (dvakrát denne s jedlom)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir jedenkrát denne	375 mg darunavir /50 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg darunavir /100 mg ritonavir jedenkrát denne	450 mg darunavir /60 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 40 kg	800 mg darunavir /100 mg ritonavir jedenkrát denne	600 mg darunavir /100 mg ritonavir dvakrát denne

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

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

*Odporúčanie pri vynechaní dávky*

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

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

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto nemôže byť vylúčené, že lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu byť vytesnené z väzby na tento proteín (pozri časť 4.5).

#### Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

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

#### Pediatrická populácia

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

#### Gravidita

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

### Starší ľudia

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

### Závažné kožné reakcie

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

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

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

### Hepatotoxicita

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

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

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

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

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

### *Porucha funkcie obličiek*

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

### *Pacienti s hemofíliou*

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

### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

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

### Osteonekróza

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

### Imunoreštitučný zápalový syndróm

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

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

### Liekové interakcie

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

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

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

##### Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavikom

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

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

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

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

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

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

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

##### Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru/ritonaviru

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

## Tabuľka interakcií

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

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

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

### Tabuľka 3. Interakcie a odporúčené dávkovanie s inými liekmi

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súbežnom podávaní
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<b><i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Posilnený darunavir a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<b><i>Nukleo(z)tídové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i></b>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC $\downarrow$ 9% didanozín $C_{min}$ ND didanozín $C_{max}$ $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití darunaviru/ritonaviru s jedlom.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir $C_{min}$ $\uparrow$ 37% tenofovir $C_{max}$ $\uparrow$ 24% #darunavir AUC $\uparrow$ 21% #darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 24% #darunavir $C_{max}$ $\uparrow$ 16% ( $\uparrow$ tenofovir v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxické lieky.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow$ Tenofovir $\uparrow$	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovru alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru.
Abakavir	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty	Darunavir užívaný s nízkou dávkou



Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s darunavir užívaným s nízkou dávkou ritonaviru nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	ritonaviru sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.
<b>Nenukleo(z)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz v dôsledku CYP3A inhibície) (↓ darunavir v dôsledku CYP3A indukcie)	Pri súbežnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity na centrálny nervový systém spojené so zvýšenou expozíciou efavirenz. Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C <sub>min</sub> darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s darunavirom/ritonavir, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37% etravirín C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirín C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.
Nevirapín 200 mg dvakrát denne	nevirapín AUC ↑ 27% nevirapín C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapín C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.
Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne	rilpivirín AUC ↑ 130% rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.
<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru†</b>		
Atazanavir 300 mg jedenkrát denne	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.

	dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.	
Indinavir 800 mg dvakrát denne	<p>indinavir AUC ↑ 23%</p> <p>indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%</p> <p>indinavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>#darunavir AUC ↑ 24%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne.</p> <p>Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.</p>	Pri intolerancii súbežného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	<p>#darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42%</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18%</p> <p>saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne</p> <p>Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.</p>	Neodporúča sa kombinovať darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.
<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup></p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup></p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p>	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denne	<p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13%</p> <p>lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> na základe neštandardizovaných veľkostí dávky</p>	
<b>CCR5 ANTAGONISTY</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denne	<p>maravirok AUC ↑ 305%</p> <p>maravirok C<sub>min</sub> ND</p> <p>maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129%</p> <p>koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti</p>	Keď sa maravirok podáva s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b>		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

<b>ANESTETIKÁ</b>		
Alfentanil	Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru	Súbežné použitie s darunavir užívaným s nízkou dávkou ritonaviru môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
<b>LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón  Amiodarón Bepridil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa vyžaduje opatnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.  Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61% digoxín C <sub>min</sub> ND digoxín C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení darunavirom/ritonavirou užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57% klaritromycín C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromycín C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Pri podávaní s darunavirom/ritonavirou neboli zistiteľné koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru.  Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANT / INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulantov môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp).	Užívanie posilneného darunaviru a priameho perorálneho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp, sa neodporúča, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.
Dabigatran etexilát	dabigatran etexilát (150 mg):	Darunavir/ritonavir:

Edoxaban	<p>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorazová dávka: dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64 %</p> <p>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne: dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22 %</p>	Má sa zväžiť klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky PPA, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s darunavirom/rtv.
Tikagrelor	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežné podávanie posilneného darunaviru a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP, (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s darunavir užívaným s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Fenobarbital Fenytoín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami.
Karbamazepín 200 mg twice daily	<p>karbamazepín AUC ↑ 45%</p> <p>karbamazepín C<sub>min</sub> ↑ 54%</p> <p>karbamazepín C<sub>max</sub> ↑ 43%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15%</p> <p>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25% až 50%, ak sa podáva s darunavirom/ritonavir.
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	<p>paroxetín AUC ↓ 39%</p> <p>paroxetín C<sub>min</sub> ↓ 37%</p> <p>paroxetine C<sub>max</sub> ↓ 36%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↔</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na

Sertralín 50 mg jedenkrát denne	sertralín AUC ↓ 49% sertralín C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralín C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔ Súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.  Keď sa tieto antidepresíva podávajú s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón		
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilneného darunaviru je kontraindikované.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Darunavir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebné súbežné podávanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemether/lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18%	Kombinácia darunaviru a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu

	<p>dihydroartemisinín AUC ↓ 18%  dihydroartemisinín C<sub>min</sub> ↔  dihydroartemisinín C<sub>max</sub> ↓ 18%  lumefantrín AUC ↑ 175%  lumefantrín C<sub>min</sub> ↑ 126%  lumefantrín C<sub>max</sub> ↑ 65%  darunavir AUC ↔  darunavir C<sub>min</sub> ↓ 13%  darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.</p>
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín Rifapentín	<p>Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania virologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečenných reakcií.</p>	<p>Kombinácia rifapentínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.</p> <p>Súbežné podávanie rifampicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	<p>rifabutin AUC** ↑ 55%  rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND  rifabutin C<sub>max</sub>** ↔  darunavir AUC ↑ 53%  darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68%  darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39%  ** súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit)  Štúdia interakcií preukázala porovnateľnú dennú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s darunavirom/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25-<i>O</i>-desacetylrifabutinu.  Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C<sub>max</sub> zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii. (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa darunavir užívaný spolu s 100 mg ritonaviru podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.</p>	<p>U pacientov užívajúcich kombináciu s darunavirom súbežne užívanou s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunaviru/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky darunaviru/ritonaviru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.</p>
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín	<p>Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Pri súbežnom podávaní týchto liekov a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi.  Pri súbežnom podávaní darunaviru užívaného s nízkou dávkou</p>

Everolimus Irinotekan		ritonaviru a jedného z týchto liekov proti rakovine je potrebná opatrnosť.  Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a darunaviru sa neodporúča.
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risiperidón Tioridazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru.
Lurazidón Pimozid Sertindol		Súbežné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní darunaviru s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zväziť zníženie dávky beta blokátora.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA</b>		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Nesledovalo sa. Môže sa očakávať, že darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdií, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užívali flutikazónsúbežnom použití. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe. Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa	Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.  Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky.  Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zväziť alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A,

	podávajú súbežne s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatnosťou, ak sa užíva spolu s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.
<b>ANTIENDOTELÍNY</b>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.
<b>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
<b>Proteázové inhibítory NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže posilnený darunavir zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že Ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. (indukcia CYP450)	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva Ľubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozícia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania Ľubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby Ľubovníkom bodkovaným.
<b>INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa budú podávať súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rabdomyolýzy. Súbežné použitie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 fold atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 fold atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fold #darunavir/ritonavir	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupne



		zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatín C <sub>min</sub> ND pravastatín C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti..
Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavírom	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnený darunavir zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTAGONISTY H<sub>2</sub>-RECEPTOROV</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a inhibítormi H <sub>2</sub> -receptora sa môže užívať bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súbežné použitie everolimu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDoch</b>		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Na začiatku užívania spolu s darunavirom/ritonavírom nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak zvýšené dávky metadonu môžu byť potrebné kvôli indukcii metabolizmu ritonavírom pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej

		liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxón AUC ↔ naloxón C <sub>min</sub> ND naloxón C <sub>max</sub> ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s darunavirom/ritonavikom, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnený darunavir zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Drospirenón Etilnylstradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)	Neskúmalo sa s darunavirom/ritonavikom.	Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.
Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretisterón AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretisterón C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretisterón C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirom/ritonavikom	Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s darunavirom a s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie.  U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdií skúmajúcej interakcie# sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s darunavirom, užívaným s nízkou dávkou ritonaviru je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie darunaviru a nízkej dávky ritonaviru a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.
Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil	Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní

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

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

† Účinnosť a bezpečnosť používania darunaviru so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir)

nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča  
‡ Štúdia sa uskutočnila s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

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

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

### Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu u potomstva.

Ženy majú byť poučené, aby nedojčili počas liečby Darunavirom Krka kvôli možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa, odporúča sa ženám infikovaným vírusom HIV, aby nedojčili.

### Fertilita

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz

neliečených pacientov, u ktorých liečba darunavirom/ritonavikom 800/100 mg denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

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

#### **Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavikom v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní**

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

menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval na EKG, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpítácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté uncommon	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, abdominálna distenzia, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hematéméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, pigmentácia nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znižený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštalická nefropatia <sup>§</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

§ nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

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

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

#### *Metabolické parametre*

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

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

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

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

#### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

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

#### *Krvácanie u pacientov s hemofiliou*

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

### Pediatrická populácia

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

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do

< 6 rokov a s hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali darunavir perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.

- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali darunavir tablety s nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

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

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi



človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami EC<sub>50</sub> v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC<sub>50</sub> v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty EC<sub>50</sub> sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 μmol/l do > 100 μmol/l.

### Rezistencia

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

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

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny v EC<sub>50</sub> (FC) darunaviru súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou FC ≤ 10 sú citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s FC > 40 sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

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

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

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

### **Tabuľka 5. Vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.**

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=298
Tota Celkový počet virologických zlyhaní <sup>a</sup> , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Spontánne	39 (11.4%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	16 (5.4%)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4.7%)	54 (18.4%)	43 (14.5%)	15 (5.0%)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28

PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými fenotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

<sup>b</sup> zoznamy IAS-USA

### Skrížená rezistencia

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

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

### Klinické výsledky

#### *Dospelí pacienti*

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

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

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

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

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

**Tabuľka 6. Údaje 48-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie *TITAN***

Výsledky	TITAN		
	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne + OBR N=297	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>

CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	88	81	
---	----	----	--

a Imputácie na základe algoritmu TLOVR

b Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

c NC=F

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

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

#### Tabuľka 7. Analýza účinnosti zo štúdie ODIN.

ODIN			
Výsledky	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5) <sup>b</sup>
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
≥ 100 000	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L)			
≥ 100	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
< 100	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
Typ AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0; 12.6)
Typ C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6; 13.7)
Iné <sup>c</sup>	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

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

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

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

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

**Tabuľka 8. Spoločné POWER údaje získané v štúdiách POWER 1 a 2**

Výsledky	48. týždeň			96. týždeň		
	darunavir / ritonavir 600/100 mg dvakrát denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami	darunavir / ritonavir 600/100 mg dvakrát denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami
HIV RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ( $\times 10^6/L$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

a Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

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

c 95 % interval spoľahlivosti.

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

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

*Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok*

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

**Tabuľka 9. Podiel (%) pacientov s odpoveďou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v týždni 24) na darunavir užívaný spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) u východiskového genotypu<sup>a</sup> a východiskovej FC darunaviru pri užívaní enfuvirtidu (ENF): podľa analýz liečby štúdií POWER a DUET.**

Odpoveď (HIV-1)	Počet východiskových mutácií <sup>a</sup>				Východisková DRV FC <sup>b</sup>			
	Všetky	0-2	3	$\geq 4$	Všetky	$\leq 10$	10-40	> 40

RNA < 50 kópií/ml v 24. týždni) %, n/N	rozpätia				rozpätia			
Všetci pacienti	45% 455/1 014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1 014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacienti s <i>de novo</i> ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

a Počet mutácií zo zoznamu mutácií spojených so znížením odpovede na kombináciu darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V alebo L89V)

b násobná zmena v EC50

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

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

### Pediatrickí pacienti

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

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

**DELPHI** je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru u 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s hmotnosťou najmenej 20 kg. Títo pacienti užívali darunavir/ritonavir dvakrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami (pre odporúčané dávkovanie v závislosti od hmotnosti pacienta pozri časť 4.2). Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

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

#### **Tabuľka 10. Výsledky štúdie Delphi v 48. týždni**

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

a Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

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

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

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

U 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART vo veku od 3 do < 6 rokov a s hmotnosťou 10 kg až < 20 kg bola farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť darunaviru/ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami hodnotená v otvorenej štúdii fázy II

**ARIEL.** Pacienti dostávali dávku dvakrát denne v závislosti od ich hmotnosti, pacienti s hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denne a pacienti s hmotnosťou

15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denne Virologická odpoveď, definovaná ako percento pacientov s potvrdenou plazmatickou hladinou < 50 HIV-1 RNA kópií/ml, bola v 48. týždni hodnotená u 16 pediatrických pacientov s hmotnosťou 15 kg až < 20 kg a u 5 pediatrických pacientov s hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávajúcich darunaviru/ritonavir v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami. (pozri časť 4.2 pre odporúčanie dávkovania podľa telesnej hmotnosti).

**Tabuľka 11. Výsledky štúdie ARIEL v 48. týždni**

Výsledky v 48.týždni	darunavir /ritonavir	
	10 kg to < 15 kg N=5	15 kg to < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	4	4
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	16	241

a Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

b NC=F

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

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozičiu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií  $\alpha_1$ - kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

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

### Absorpcia

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

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

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

### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

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

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

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

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

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

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

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pohlavie*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

**Tabuľka 12. Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode**

Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)	Druhý trimester gravidity (n=12) <sup>a</sup>	Tretí trimester gravidity (n=12)	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)
---	---	----------------------------------	---



$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

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

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

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myši (nefроза) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myši *in vivo*.

## 6. FARMAKOKINETICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Jadro tablety:*

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

*Obal tablety:*

Poly(vinylalkohol)  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastenec (E553b)  
Oxid železitý, žltý (E172)  
Oxid železitý, červený (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Fľašu uchovávajújte pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

30 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/005  
60 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/006  
90 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/007  
180 filmom obalených tabliet: EU/1/17/1249/008

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. január 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. november 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety

darunavir

#### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/001 30 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/002 60 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/003 90 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/004 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

Darunavir Krka 400 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA na fľašu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety

darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/001 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/002 60 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/003 90 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/004 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Krka 600 mg filmom obalené tablety

darunavir

#### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/005 30 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/006 60 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/007 90 filmom obalených tabliet  
Reg. č.: EU/1/17/1249/008 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

Darunavir Krka 600 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA na fľašu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Krka 600 mg filmom obalené tablety

darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/005 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/006 60 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/007 90 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/008 180 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety

darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/009 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/010 90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Darunavir Krka 800 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA na fľašu**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety

darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 3 mesiace.

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte fľašu dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

KRKA

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: EU/1/17/1249/009 30 filmom obalených tabliet

Reg. č.: EU/1/17/1249/010 90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety darunavir

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

##### Čo je Darunavir Krka?

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

##### Na čo sa používa?

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

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

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

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

##### Neužívajte Darunavir Krka

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

##### Darunavir Krka neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

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

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

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

### Upozornenia a opatrenia

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

Darunavir Krka nevylieči infekciu HIV.

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

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

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

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

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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir Krka môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčky). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť prejavy a príznaky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto

príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.

- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, môžu sa okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné choroby imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Choroby imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **hemofiliu**. Darunavir Krka môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o. i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

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

### Deti a dospievajúci

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

### Iné lieky a Darunavir Krka

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

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

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

Účinky Darunaviru Krka sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu záchvatov krčcov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir Krka môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.

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

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii s Darunavirom Krka môže byť ovplyvnený terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov alebo Darunaviru Krka.

Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu hubových infekcií). *Vorikonazol* sa má používať iba po lekárskom zhodnutí.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obehu)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu záchvatov kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obehu)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, rizperidón, tiordazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

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



## **Darunavir Krka a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Krka“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

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

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú Darunavir Krka.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití Darunaviru Krka závraty.

## **3. Ako užívať Darunavir Krka**

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

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

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

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

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

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

### **Pokyny pre dospelých**

- Užite dve 400 miligramové tablety v rovnakom čase, alebo jednu 800 miligramovú tabletu jedenkrát denne, každý deň.
- Darunavir Krka vždy užívajte spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Darunavir Krka užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehĺtnite s nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s Darunavirom Krka s ritonavírom svoje ďalšie lieky proti HIV.

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

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

Dávka je buď:

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

ALEBO

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

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

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

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

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

Dávka je buď:

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

ALEBO

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

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

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

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

**Ak užijete viac Darunaviru Krka, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

**Ak zabudnete užiť Darunavir Krka**

Ak to zistíte v **priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak vraciate po užití Darunaviru Krka a ritonaviru**

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

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

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

**lekárom.**

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

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

**4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

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

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

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

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

- hnačka

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

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

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

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza

- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby

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

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

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

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

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

## **5. Ako uchovávať Darunavir Krka**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Darunavir Krka obsahuje**

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 400 miligramov alebo 800 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, hydroxypropylcelulóza, koloidný

bezvodý oxid kremičitý, silikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý) a stearát horečnatý (E470b) v jadre tablety. Filmový obal tablety obsahuje poly(vinylalkohol), makrogol, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172) - len pre 400 miligramové tablety a červený oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá Darunavir Krka a obsah balenia**

*Darunavir Krka 400 mg filmom obalené tablety*

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

*Darunavir Krka 800 mg filmom obalené tablety*

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Krka 600 mg filmom obalené tablety darunavir

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

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

##### Čo je Darunavir Krka?

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

##### Na čo sa používa?

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

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

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

##### Neužívajte Darunavir Krka

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

##### Darunavir Krka neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

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

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie

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

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

### Upozornenia a opatrenia

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

Darunavir Krka nevylieči infekciu HIV.

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

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

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

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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať Darunavir Krka, možno sa budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir Krka môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčku). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť prejavy a príznaky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.



- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, môžu sa okrem oportunistických infekcií objaviť autoimunitné choroby imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné choroby imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **hemofiliu**. Darunavir Krka môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o. i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

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

### Deti a dospievajúci

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

### Iné lieky a Darunavir Krka

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

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

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

Účinky Darunaviru Krka sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu záchvatov krčcov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir Krka môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie

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

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii s Darunavirom Krka môže byť ovplyvnený terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov alebo Darunaviru Krka. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu hubových infekcií). *Vorikonazol* sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu záchvatov kĺčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, rizperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov).

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

### Darunavir Krka a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Krka“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

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

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú Darunavir Krka.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití Darunaviru Krka závraty.

## **3. Ako užívať Darunavir Krka**

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

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

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

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

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

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

Dávka je buď:

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

ALEBO

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

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

### **Pokyny pre dospelých**

- Darunavir Krka vždy užívajte spolu s ritonavírom. Darunavir Krka nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Ráno užite jednu 600 miligramovú tabletu Darunaviru Krka spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite jednu 600 miligramovú tabletu Darunaviru Krka spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Darunavir Krka užívajte spolu s jedlom. Darunavir Krka nemôže bez jedla správne účinkovať.

- Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite s nápojom, ako je voda alebo mlieko.

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

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

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

Hmotnosť	Jedna dávka Darunaviru Krka	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
medzi 15 a 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
medzi 30 a 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
Viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

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

Lekár určí správnu dávku na základe hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov Darunaviru Krka a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov Darunaviru Krka a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet Darunaviru Krka a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Tablety s nižšími silami sú dostupné pre vhodný režim dávkovania.

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

**Dávkovanie dvakrát denne**

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

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

**Dávkovanie jedenkrát denne**

Hmotnosť	Jedna dávka Darunaviru Krka je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
medzi 15 a 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
medzi 30 a 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

**Pokyny pre deti**

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

**Ak užijete viac Darunaviru Krka, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

**Ak zabudnete užiť Darunavir Krka**

Ak to zistíte v **priebehu 6 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak vraciate po užití Darunaviru Krka a ritonaviru**

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

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

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

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

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

**4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

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

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

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

- hnačka

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

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

strata sily, ťažkosti so zaspávaním

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

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

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

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

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

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

**Hlásenie vedľajších účinkov**

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

**5. Ako uchovávať Darunavir Krka**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Darunavir Krka obsahuje

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

### Ako vyzerá Darunavir Krka a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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