

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety  
Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety  
Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety  
Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg darunaviru.

### Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg darunaviru.

### Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darunaviru.

### Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

### Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 9,7 mm x 4,6 mm, s označením „M“ na jednej strane a „DV1“ na druhej strane.

### Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela kapsulovitá obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 12,75 mm x 6,3 mm, s označením „M“ na jednej strane a „DV2“ na druhej strane.

### Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 16,5 mm x 8,2 mm, s označením „M“ na jednej strane tablety a „DV3“ na druhej strane.

### Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 21,2 mm x 10,6 mm, s označením „M“ na jednej strane a „DV5“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Darunavir podávaný súběžne 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg a 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, antiretroviral treatment), vrátane tých s intenzívnou predchádzajúcou liečbou.
- Pri liečbe infekcie HIV-1 u pediatrických pacientov od 3 rokov a s telesnou 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 agensmi. Používanie darunaviru má byť odvodené od geno- alebo 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 nenechali dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa poradili so svojím lekárom.

#### Dávkovanie

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

#### *Dospelí pacienti liečení ART*

Odporúčané dávkovanie je 600 mg dvakrát denne súběžne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 600 mg dvakrát denne.

Užívanie 75 mg a 150 mg tabliet na dosiahnutie odporúčanej dávky je vhodné v prípade ťažkostí s prehltnutím 300 mg alebo 600 mg tabliet. Pred predpísaním tabliet darunaviru u detí treba zvážiť, či dokážu prehltnúť celé tablety. U detí, ktoré tablety nedokážu prehltnúť, majú sa vyhľadať iné dostupné vhodnejšie prípravky s obsahom darunaviru.

#### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

Odporúčené dávkovanie u pacientov predtým neliečených ART nájdete v súhrne charakteristických vlastností Darunaviru Viatris 400 mg a 800 mg tablety.

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

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

<b>Odporúčaná dávka tabliet darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>	
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>
≥ 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

<b>Odporúčaná dávka tabliet darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>	
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>
≥ 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 telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg)*  
Zvyčajne sa odporúča darunavir dvakrát denne súbežne s ritonavírom a s jedlom.

Dávkovanie darunaviru užívaného s ritonavírom jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami, ale bez mutácií spojených s rezistenciou 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

Dávka darunaviru a ritonaviru u pediatrických pacientov odvodená od ich telesnej hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie. Odporúčaná dávka darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru nemá prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne).

<b>Odporúčaná dávka tabliet darunaviru a ritonaviru<sup>a</sup> u predtým liečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>		
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>	<b>Dávka (dvakrát denne s jedlom)</b>
≥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> perorálny roztok ritonaviru: 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 neuzívali 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 polčasu darunaviru v prítomnosti ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 12 hodín.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka Darunaviru Viatris 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 Viatris s ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Informácie o 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 pečevom systéme. U pacientov s miernou (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 telesnou 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 telesnej 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 prevyší potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

### Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali Darunavir Viatris 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.

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

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

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

Súčasné užívanie darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a liečiv, ktorých metabolizmus (klírens) je vysoko závislý na CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami. 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 nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby darunavirom si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

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

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (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 spojenými s rezistenciou 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, optimised background regimen) 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 telesnou 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 eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) a Stevenson-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/ritonavirovom spolu s raltegravírom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali darunavir/ritonavir bez raltegravíru alebo raltegravir bez darunavíru (pozri časť 4.8).

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

### Hepatotoxicita

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

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

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

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť darunavíru nestanovovala, preto je darunavir u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunavíru 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 darunavíru/ritonavíru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Pacienti s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady väčšieho krvácania, vrátane spontánných kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Bola naznačená kauzálna súvislosť, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikom upozorniť na možnosť väčšieho 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 presvedčivé 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 voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART, combination antiretroviral therapy). 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 infekcie alebo na reziduálne oportúnne infekcie, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od začatia 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 príznaky 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 autoimunitného 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.

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).

### Darunavir Viatrix obsahuje sodík

Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg filmom obalené tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.



## Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavírom

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súčasné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týmto liekom, 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 klírens výrazne závisí od CYP3A, a pri ktorých zvýšená systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi udalosťami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Celkové zvýšenie farmakokinetického účinku ritonavírom viedlo približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z toho dôvodu sa darunavir môže používať len v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru, 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. Súčasné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenón, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súčasné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

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

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

### *Lieky, ktoré 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). Súčasné 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/ritonavírom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie. Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametri je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického pomeru v rámci 80-125 % rozpätia (↔), pod ním (↓) alebo nad ním (↑) (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 súbežne 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.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<b><i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 32% dolutegravir C <sub>24h</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * 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. Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a raltegraviru sa môže užívať bez úpravy dávky.
<b><i>Nukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI, nucleo(s)tide reverse transcriptase inhibitors)</i></b>		
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> ↔	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a didanozínu 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 <sup>‡</sup>	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% (↑ tenofoviru v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súčasnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovira alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<b>Nenukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI, non-nucleo(s)tide reverse transcriptase inhibítors)</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 inhibície CYP3A) (↓ darunaviru v dôsledku indukcie CYP3A)	Pri súčasnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity centrálného nervového systému spojené so zvýšenou expozíciou voči efavirenz. Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavrirom 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/ritonavrirom, 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 súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s rilpivirínom sa môže užívať bez úpravy dávky.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súčasného podávania nízkej dávky ritonaviru<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg jedenkrát denne	<p>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> ↔</p> <p>Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne.            Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.</p>	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.
Indinavir 800 mg dvakrát denne	<p>indinavir AUC ↑ 23%            indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%            indinavir C<sub>max</sub> ↔            # darunavir AUC ↑ 24%            # darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%            # darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne.            Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.</p>	Pri intolerancii súčasného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom môže byť indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	<p># darunavir AUC ↓ 26%            # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42%            # darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%            # sakvinavir AUC ↓ 6%            # sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18%            # sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrát denne            Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1000 mg dvakrát denne.</p>	Neodporúča sa kombinovať darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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 súčasné podávanie 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	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 darunavirom 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 danuravir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie danuraviru 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.	Súčasné užívanie s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
<b>LIEKY PROTI ANGIÉNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súčasnom užívaní týchto antiarytmík a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa vyžaduje opatnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.
Amiodarón Bepidil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín		Súčasné podávanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a amiodarónu, bepidilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61% digoxín C <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/ritonavir užívajú digoxín, odporúča sa na začiatok predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<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/ritonavírom 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 darunavirom užívaným spolu 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. Súčasné užívanie posilneného darunaviru a týchto antikoagulantov môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp).	Užívanie posilneného darunaviru a priameho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp, sa neodporúča, pretože to 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 %	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.
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 súčasnom podávaní warfarínu a darunaviru s ritonavírom (nízkou dávkou) môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súčasnom podávaní warfarínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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 dvakrát denne	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> ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich udalostí spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25 % až 50 %, ak sa podáva s darunavirom/ritonavírom.
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne  Sertralín 50 mg jedenkrát denne	paroxetín AUC ↓ 39% paroxetín C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetín C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ 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> ↔	Ak sa antidepresíva užívajú súbežne s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Súčasné užívanie darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Keď sa tieto antidepresíva užívajú s darunavirom s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilneného darunaviru je kontraindikované.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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, itraconazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itraconazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie kolchicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebná liečba darunavirom užívaným 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>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter 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 darunaviru a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.



INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<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 antivirologickej 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 pečňových reakcií.	Kombinácia rifapentínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.  Súčasné podávanie rifampicínu a darunaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru 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 rifabutínom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutínom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s darunavirom/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívnemu metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutínu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutínu (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 ritonavíru podával spolu s rifabutínom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunavíru.	U pacientov užívajúcich kombináciu s darunavirom súbežne užívaným s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutínu 300 mg/deň o 75% (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich udalostí súvisiacich s rifabutínom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutínu a/alebo sledovanie hladiny rifabutínu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunavíru/ritonavíru, toto zvýšenie expozície darunavíru v prítomnosti rifabutínu nevyžaduje úpravu dávky darunavíru/ritonavíru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75% aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutínu ako 300 mg/deň.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín  Everolimus Irinotekan	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súčasnom užívaní týchto liekov a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo vedie k možnosti nárastu nežiaducich udalostí zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súčasnom užívaní darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru a jedného z týchto antineoplastík je potrebná opatrnosť.  Súčasné užívanie everolimu alebo irinotekanu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súčasné podávanie darunaviru 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 Risperidón Tioridazín  Lurazidón Pimozid Sertindol	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.  Súčasné podávanie darunaviru 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 súčasnom užívaní 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 a s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich udalostí.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón v klinickej štúdii, pri ktorej sa zdravým jedincom počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg dvakrát denne 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 súbežne inhalovali alebo intranazálne užili flutikazón. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe.  Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s danuravirom s nízkou dávkou ritonaviru, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie danutraviru 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 použitie 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, 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. Súčasné užívanie 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 elbasviru/grazopreviru 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.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Eubovník 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 výťažok z ľubovníka bodkovaného ( <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 expozičia 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. Súčasné podávanie 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 krát atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krát atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krát #darunavir/ritonavir	Ak je potrebné súčasné podávanie atorvastatínu s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné prispôsobiť 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 súčasné 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 súčasné 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 expoziciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>INHIBÍTORE H<sub>2</sub>-RECEPTORA</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 s inhibítormi H <sub>2</sub> -receptora sa môže užívať bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Ciklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súčasnom podávaní darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súčasnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súčasné užívanie everolimu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie salmeterolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súčasné užívanie salmeterolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí 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 súčasnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfín/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfín AUC ↓ 11 % buprenorfín C <sub>min</sub> ↔ buprenorfín C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfín AUC ↑ 46 % norbuprenorfín C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfín 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/ritonavírom, ale odporúča sa pozorné sledovanie prejavov toxicity opiátov.
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>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>ANTI-KONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
<p>Drospirenón Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)</p> <p>Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne</p>	<p>Neskúmalo sa s darunavirom/ritonavikom.</p> <p>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</p>	<p>Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.</p> <p>Pacientkam užívajúcim 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.</p>
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilneného darunaviru a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
<p>Pri liečbe erektilnej dysfunkcie</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>V štúdiu skúmajúcej interakcie<sup>#</sup> 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.</p>	<p>Kombinácia avanafilu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súčasnom podávaní iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s darunavirom, užívaným s nízkou dávkou ritonaviru, je potrebná opatnosť. Ak je indikované súčasné podávanie darunaviru a nízkej dávky ritonaviru so sildenafilom, vardenafilom alebo tadalafilom, 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.</p>



INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<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) neboli u pacientov s HIV stanovené. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča.

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

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

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

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

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do ľudského 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 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 Pri liečbe potkanov darunavirom 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 však 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 jedincov, ktorí začali liečbu s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % jedincov malo aspoň jednu nežiaducu



reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických skúšaníach 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 jedincov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u jedincov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených jedincov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených jedincov, u ktorých liečba darunavirom/ritonavirrom 800/100 mg jedenkrát denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neidentifikovali 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 reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

*Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavirrom v klinických skúšaníach 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, neutropenia, anémia, leukopenia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Poruchy 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 telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH 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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypestézia, dysgeuzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha fázy spánkového rytmu
<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 elektrokardiogram, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	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, abdominálny diskomfort, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<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, sfarbenie 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	znížený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštálová 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“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

V klinických skúšaní bola vyrážka najčastejšie miene až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri upozornenie 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 a 3,8 na 100 pacientorokov v danom poradí a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 a 2,3 na 100 pacientorokov v danom poradí. 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 začatia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické infekcie alebo na reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj autoimunitné poruchy (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 pediatrických pacientov je založené na 48-týždňovej analýze údajov o bezpečnosti z troch klinických skúšaní 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 telesnou 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 telesnou 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 telesnou 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 pediatrických pacientov podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

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

Spomedzi 1968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir spolu s ritonavikom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súbežne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a pri liečbe vznikajúceho 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 nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3200 mg ako samotný, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nepriaznivé symptomatické účinky.

V prípade predávkovania darunavirom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania darunavirom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych prejavov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii aktívnej látky z cirkulácie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

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

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

#### 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 (rozmedzie: 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 spojených s rezistenciou 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 darunaviru v EC<sub>50</sub> (FC) 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 darunavir/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 doposiaľ 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*.

	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 %)
Jedinci nereagujúci na liečbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet jedincov 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 jedincov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými fenotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere liečby 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
sakvinavir	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 3309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

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

### Klinické výsledky

#### Dospelí pacienti

Výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov doposiaľ neliečených ART, pozri súhrn charakteristických vlastností Darunaviru Viatris 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) verzus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denne) u dospelých pacientov predtým liečených ART infikovaných HIV-1, ktorí ešte neužívali lopinavir. Obe ramená používali optimalizovaný základný režim (OBR, z angl. Optimised Background Regimen), ktorý pozostával z minimálne 2 antiretrovirotik (NRTI s alebo bez NNRTI).

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

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

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

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

<sup>c</sup> NC=F

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavírom, 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 ramene s darunavirom/ritonavírom HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s 55,2 % pacientov v ramene s lopinavirom/ritonavírom [rozdiel: 5,2 %, 95 % CI (-2,8; 13,1)].

*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 rezistencie genotypu 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 ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95% CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup> S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
< 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 odpovedi na liečbu darunavirom/ritonaviirom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s darunavirom/ritonaviirom 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 spojených s rezistenciou voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časti 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 ritonaviirom (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**.



Spoločné údaje získané v štúdiách POWER 1 a POWER 2						
Výsledky	48. týždeň			96. týždeň		
	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2x denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2x 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 %)°	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)°
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114)°	133	15	118 (83,9; 153,4)°

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

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

<sup>c</sup> 95 % interval spoľahlivosti.

Analýza údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiách *POWER* preukázala zachovanú antiretrovírusovú 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 východiskovej hodnote) sa ukázal ako prediktívny faktor virologického výsledku.

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

Odpoveď (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 24. týždni) %, n/N	Počet východiskových mutácií <sup>a</sup>				Východisková DRV FC <sup>b</sup>			
	Všetky rozpätia	0-2	3	≥ 4	Všetky rozpätia	≤ 10	10-40	> 40
Všetci pacienti	45 % 455/1 014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1 014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pacienti neužívajúci/opako- vane 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

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> násobná zmena v EC<sub>50</sub>

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

<sup>d</sup> "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 darunaviru 400 mg a 800 mg tablety.

Pediatrickí pacienti od 6 do < 18 rokov a s telesnou 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 telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg. Títo pacienti užívali darunavir/ritonavir dvakrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami (pre odporúčané dávkovanie v závislosti od telesnej 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 telesnej hmotnosti bez zmien v sledovanej bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky po 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

<sup>a</sup> Výpočet 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.

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 telesnou 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 telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denne a pacienti s telesnou 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 telesnou hmotnosťou 15 kg až < 20 kg a u 5 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávajúcich darunavir/ritonavir v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami. (pozri časť 4.2 pre odporúčanie dávkovania podľa telesnej hmotnosti).

ARIEL		
Výsledky po 48. týždni	Darunavir/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg N=5	15 kg až < 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

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

<sup>b</sup> NC=F

Dostupné sú obmedzené údaje o účinnosti u pediatrických pacientov s telesnou 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 expozíciu 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 inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

### Absorpcia

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

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

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti 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 telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky darunaviru/ritonaviru podávané v závislosti od telesnej 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 telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na telesnej 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 telesnou 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií spojených s rezistenciou 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 4.2).

\* 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 telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od telesnej 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 telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov s telesnou 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  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

#### *Starší ľudia*

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov ( $n = 12$ , vek  $\geq 65$  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 darunavirom s ritonavikom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

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

### Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdiu s opakovaným podaním darunaviru užívaným s ritonavikom (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.

<b>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</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=12)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)</b>
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 5970	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>

<b>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</b>			
<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 <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>12h</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  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie 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 v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečenných enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórných potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a 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 prenatálneho a postnatálneho 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 prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva 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 1 000 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 myší 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 vylučovanie 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 myší (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 myší *in vivo*.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
mikrokryštalická celulóza  
krospovidón  
sodná soľ glykolátu škrobu  
hypromelóza  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE fľaše: 100 dní.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 480 tabliet a 480 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPAPE/PVDC-Al blisterové balenie s obsahom 480 tabliet a 480 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou so PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 480 tabliet.

### Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 240 tabliet a 240 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie s obsahom 240 tabliet a 240 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou s PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 60 a 240 tabliet.

### Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 30, 60 a 120 tabliet a 120 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie s obsahom 30, 60 a 120 tabliet a 120 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou s PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 30 a 120 tabliet.

### Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 30 a 60 tabliet a 60 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie s obsahom 30 a 60 tabliet a 60 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou s PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 30, 60, 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

### Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005



Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety

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

Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety

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

Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety

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

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

Dátum prvej registrácie: 4. januára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. septembra 2021

**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 Viatrix 400 mg filmom obalené tablety  
Darunavir Viatrix 800 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Darunavir Viatrix 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

Darunavir Viatrix 800 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Darunavir Viatrix 400 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 19,2 mm x 9,6 mm, s označením „M“ na jednej strane a „DV4“ na druhej strane.

Darunavir Viatrix 800 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna obojstranne vypuklá filmom obalená tableta s rozmermi približne 21,2 mm x 10,6 mm, s označením „M“ na jednej strane a „DV8“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

Darunavir Viatrix 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí:

- neboli predtým liečení antiretrovírusovou liečbou (ART) (pozri časť 4.2).
- boli predtým liečení ART bez mutácií spojených s rezistenciou 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+ ≥ 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l. Pri rozhodovaní o začiatku liečby liekom darunavir u pacientov, ktorí už boli predtým liečení ART, by malo vyšetrenie genotypu usmerniť použitie darunaviru (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

### Dávkovanie

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

### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne užívaných súbežne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. Darunavir Viatrix 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 spojených s rezistenciou 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 súbežne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. Darunavir 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 darunaviru 600 mg dvakrát denne súbežne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. Pozri Súhrn charakteristických vlastností Darunaviru Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg alebo 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) predtým neliečení ART*

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

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

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

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovací režim 800 mg jedenkrát denne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom alebo 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom (u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov alebo starších). Darunavir 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť

na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. Dávka kobicistátu, ktorá sa má použiť 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 darunaviru 75 mg, 150 mg, 300 mg a 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 jedenkrát denne dávku darunaviru a/alebo kobicistátu alebo ritonaviru do 12 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku darunaviru a kobicistátu alebo ritonaviru s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

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

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

Informácie o kobicistáte si prečítajte v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

##### *Pediatrická populácia*

Darunavir 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).

Darnavir užívaný s kobicistátom sa nemá používať u detí vo veku 3 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, pretože dávka kobicistátu, ktorá sa má použiť u týchto detí, nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3).

Darunavir Viatris 400 a 800 mg tablety nie sú vhodné pre túto populáciu pacientov. K dispozícii sú ostatné formy, pozrite Súhrn charakteristických vlastností Darunaviru Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg, 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 darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba Darunavirom/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby Darunavirom/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť Darunavir/ritonavir.

#### Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali Darunavir Viatris s kobicistátom alebo 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.

Pri súčasnej liečbe niektorým z nasledujúcich liekov sa očakáva pokles plazmatických koncentrácií darunaviru, ritonaviru a kobicistátu a potenciálna strata 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 preparáty obsahujúce výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Očakáva sa, že súčasné 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. Súčasné užívanie 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 (klírens) je vysoko závislý na CYP3A, čo vedie k zvýšenej expozícii súbežne užívanému lieku. Z toho dôvodu je súčasná liečba takými liekmi, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami, 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, pimizid, 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 400 mg alebo 800 mg sa musí vždy podávať perorálne s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby darunavirom si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru.

Zvyšovanie dávkovania ritonaviru oproti odporúčaniam 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 lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (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 spojenými s rezistenciou 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, optimised background regimen) 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 telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

#### Gravidita

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

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

## Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní darunaviru u pacientov starších ako 65 rokov, 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, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 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 darunaviru 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/ritonavirami spolu s raltegravírom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali darunavir/ritonavir bez raltegravíru 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/ritonavirami. Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, majú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa 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 s chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zvážiť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby darunavirom užívaným v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečenejých enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich darunavir užívaný v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru, treba okamžite zvážiť zastavenie alebo prerušenie 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 súbežne užívaných liekov (pozri časť 4.2 a SPC kobicistátu).

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje postačujúce na určenie, či súčasné užívanie 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 väčšieho krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Bola naznačená kauzálna súvislosť, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikom upozorniť na možnosť väčšieho krvácania.

#### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej 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 presvedčivé 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 voči kombinovanej antiretrovirovej liečbe (CART, combination antiretroviral therapy). 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 antiretrovirovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické infekcie alebo na reziduálne oportúnne infekcie, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obvyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od začatia podávania kombinovanej antiretrovirovej 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 darunavírom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy autoimunitného 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 súbežne užívané lieky*

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

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A: súčasné užívanie darunaviru/kobicistátu a silných induktorov CYP3A je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) a súčasné užívanie so slabými a stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Súčasné užívanie darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistátu s lopinavirom/ritonavírom, 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 súbežne podávaných liekov. V týchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky súbežne podávaného lieku.

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 dávkovací režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Pozri Súhrn charakteristických vlastností Darunaviru Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg a 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).

### Darunavir Viatris obsahuje sodík

Darunavir Viatris 400 mg a 800 mg filmom obalené tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **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 súčasné užívanie darunaviru a iných liekov sa môžu preto líšiť v závislosti od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom 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.

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

Na súčasné užívanie 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. Súčasné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týmto liekom, 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 zvýšená systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

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

Celkové zvýšenie farmakokinetického účinku ritonavikom viedlo 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. Súčasné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenón, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súčasné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémovej expozície týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

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

Ritonavir inhibuje transportéry P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súčasné užívanie 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 súbežne 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 súbežne 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 80-125 % rozpätia ( $\leftrightarrow$ ), 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 súbežne 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.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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	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 môže užívať bez úpravy dávky.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b><i>Nukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI, nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors)</i></b>		
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 <sup>‡</sup>	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 % (↑ tenofovuru v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súčasnom podávaní posilneného darunavir 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 súbežne užívaný s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky tenofovir disoproxil, pozri časť 4.4.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovir 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 súbežne užívaný s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky emtricitabínu alebo lamivudínu, pozri časť 4.4.
<b><i>Nenukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI, non-nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors)</i></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 inhibície CYP3A) (↓ darunaviru v dôsledku indukcie CYP3A)	Pri súčasnom podávaní darunaviru a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity centrálného nervového systému spojené so zvýšenou expozíciou voči efavirenz.  Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavrirom 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/ritonavrirom, treba použiť režim dávkovania darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).  Súčasné užívanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
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.  Súčasné užívanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
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.  Súčasné užívanie s darunavirom užívaným súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
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> ↔	Posilnený darunavir a rilpivirínsa môže užívať bez úpravy dávky.
<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súčasného podávania nízkej dávky ritonaviru<sup>†</sup></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/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.	Darunavir súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.  Darunavir užívaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súčasného užívania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).
Indinavir 800 mg dvakrát denne	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.	Pri intolerancii súčasného podávania darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom môže byť indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.  Darunavir užívaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súčasného užívania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne	# darunavir AUC ↓ 26 % # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 % # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % # sakvinavir AUC ↓ 6 % # sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18 % # sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6 %  Sakvinavir: 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 užívaný s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.  Darunavir užívaný súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súčasného užívania 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/ritonavir 533/133,3 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> 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	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súčasné podávanie posilneného darunaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
<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 danuravir zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie danuraviru 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 posilneným darunavirom.	Súčasné užívanie s posilneným darunavirom môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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 antiarytmik. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súčasnom užívaní týchto antiarytmik a posilneného darunaviru sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.  Súčasné 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 začiatok 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/ritonavírom 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/INHÍBITOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie 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.

**INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI**

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<p>Dabigatran etexilát Edoxaban</p> <p>Tikagrelor</p> <p>Klopidogrel</p>	<p>dabigatran etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64 %</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22 %</p> <p><u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164 %</p> <p><u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99 %</p> <p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežné podávanie posilneného darunaviru a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).</p> <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>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.</p> <p>Darunavir/kobicistát: Klinické monitorovanie a zníženie dávky sa vyžaduje, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom 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> <p>Súbežné podávanie klopidogrelu s posilneným darunavirom sa neodporúča.</p> <p>Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.</p>
<p>Warfarín</p>	<p>Neskúmalo sa. Pri súčasnom podávaní warfarínu a posilneného darunaviru môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.</p>	<p>Pri súčasnom podávaní warfarínu s posilneným darunavirom sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).</p>



INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<b>ANTIKONVULZIVA</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.  Užívanie týchto liekov s darunavirom/kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne	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> ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky darunaviru/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať darunavir/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich udalostí 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.  Užívanie karbamazepínu s darunavirom súbežne užívaným s kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilneného darunaviru a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilneného darunaviru s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne  Sertralín 50 mg jedenkrát denne	paroxetín AUC ↓ 39 % paroxetín C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetín C <sub>max</sub> ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ 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> ↔  Na rozdiel od týchto údajov s darunavirom/ritonavir, darunavir/kobicistát môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto antidepresív (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A).	Ak sa antidepresíva užívajú 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 posilneným darunavirom, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Súčasné užívanie posilneného darunaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Keď sa tieto antidepresíva užívajú s posilneným darunavirom, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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 ritonavírom)
<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 užíva 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  Klotrimazol	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)  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)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie 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).

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súčasnom podávaní
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter 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 opatnosťou.
<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 antivirologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečeňových reakcií.	Kombinácia rifapentínu a posilneného darunaviru sa neodporúča.  Súčasné podávanie rifampicínu a posilneného darunaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55 % rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68 % darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39 % <sup>**</sup> 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 aktívnemu metabolitu 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C <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 podával 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 udalostí súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu darunaviru/ritonavíru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky darunaviru/ritonavíru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.  Súčasné užívanie darunaviru užívaného s kobicistátom a rifabutínu sa neodporúča.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín  Everolimus Irinotekan	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súčasnom užívaní týchto liekov a posilneného darunaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo vedie k možnosti nárastu nežiaducich udalostí zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súčasnom užívaní posilneného darunaviru a jedného z antineoplastík je potrebná opatrnosť.  Súčasné užívanie 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)	Súčasné 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.  Súčasné podávanie posilneného darunaviru a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnený darunavir zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súčasnom užívaní posilneného 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	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 udalostí.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón v klinickej štúdii, pri ktorej sa zdravým jedincom počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg dvakrát denne 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 užili flutikazón. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe.  Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súčasne s danuravirom s nízkou dávkou ritonaviru, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie danuraviru 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 použitie 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 zvažovať alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou, ak sa užíva spolu s posilneným darunavirom.
<b>ANTIENDOTELÍNY</b>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie bosentanu a posilneného darunaviru 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 súčasne s darunavirom a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.  Súčasné užívanie darunaviru užívaného s kobicistátom a bosentanu sa neodporúča.
<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 elbasviru/grazopreviru 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>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Eubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP450)	Posilnený darunavir sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi výťažok z ľubovníka bodkovaného ( <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 expozičia 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 posilneným darunavirom. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rhabdomyolýzy. Súčasné podávanie posilneného darunaviru s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 krát atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krát atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krát #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 súčasné podávanie atorvastatínu s posilneným darunavirom, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné prispôsobiť 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 súčasné 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/ritonavrom  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 súčasné 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 expoziciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INHIBÍTORE H<sub>2</sub>-RECEPTORA</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>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Ciklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súčasnom podávaní posilneného darunaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri súčasnom podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súčasné užívanie everolimu a posilneného darunaviru sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súčasné užívanie salmeterolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súčasné užívanie salmeterolu a posilneného darunaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí 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 %  Darunavir /kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	Na začiatku užívania spolu s posilneným darunavirom nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak úprava dávky metadonu môže byť potrebná pri súčasnom 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> ↔ buprenorfin 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 prejavov toxicity opiátov.
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 Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)  Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	drospirenón AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup> drospirenón C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenón C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>ε</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> s darunavirom/kobicistátom  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	Pri súbežnom podávaní darunaviru a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.  Pacientkam užívajúcim 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>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<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 <sup>#</sup> 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 súčasnom podávaní iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s posilneným darunavirom je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súčasné podávanie 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. Súčasné užívanie 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 súčasnom užívaní posilneného darunaviru nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich udalostí súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súčasné užívanie posilneného darunaviru a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súčasné užívanie tadalafilu s posilneným darunavirom neodporúča.
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnený darunavir je možné súbežne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.



<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súčasnom podávaní</b>
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>		
Buspirón Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem          Midazolam (perorálny) Triazolam	Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Súčasné užívanie 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 súčasnom užívaní parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Pri súčasnom užívaní posilneného darunaviru s týmito sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zväziť 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 zväziť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka.  Súčasné užívanie 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) neboli u pacientov s HIV stanovené. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča.

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

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

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

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa môže podávať gravidným ženám len vtedy, ak možný prínos liečby prevýši 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 ľudského 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 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 ritonavírom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa však 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 jedincov, ktorí začali liečbu s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % jedincov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických skúšaníach 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 jedincov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u jedincov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených jedincov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených jedincov, u ktorých liečba darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neidentifikovali žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

Počas klinickej štúdie fázy III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistátom (N = 313 doposiaľ neliečených a predtým liečených pacientov), 66,5 % osôb zaznamenalo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Liečba trvala priemerne 58,4 týždňa. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli diarea (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežiaduce reakcie sú diabetes melitus, 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 reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

*Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavirom v klinických skúšaníach 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	trombocytopénia, neutropénia, anémia, leukopénia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivenosť (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 telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH 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, hypestézia, dysgeuzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha fázy spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté zriedkavé	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT elektrocardiogram, tachykardia akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté zriedkavé	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté časté menej časté zriedkavé	diarea vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, abdominálna distenzia, flatulencia pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, abdominálny diskomfort, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté menej časté	zvýšenie alanínaminotransferázy hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté menej časté zriedkavé neznáme	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, sfarbenie nechtov DRESS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<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, kryštálová 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“.

#### *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	precitlivosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diareja, nauzea
časté	vracanie, bolesti brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia, flatulencia, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária
zriedkavé	lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami*, Stevensov-Johnsonov syndróm*
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
zriedkavé	kryštálová 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/ritonavírom 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 skúšaníach bola vyrážka najčastejšie miene až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri upozornenie 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 a 3,8 na 100 pacientorokov v danom poradí a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 a 2,3 na 100 pacientorokov

v danom poradí. 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 začatia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické infekcie alebo na reziduálne oportúnne infekcie. 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 ritonavikom u pediatrických pacientov je založené na 48-týždňovej analýze 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 telesnou 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 telesnou 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 telesnou 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 pediatrických pacientov podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

Bezpečnosť darunaviru s kobicistátom u pediatrických pacientov sa hodnotila u dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v klinickej štúdií GS-US-216-0128 (predtým liečení, virologicky suprimovaní pacienti, N = 7). Analýzy bezpečnosti tejto štúdie u dospievajúcich nezistili nové riziká týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom darunaviru a kobicistátu u dospelých.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

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

Spomedzi 1968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir spolu s ritonavikom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súbežne

infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a pri liečbe vznikajúceho 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného 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 ako samotný, 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 aktívnej látky z cirkulácie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

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

Tieto hodnoty  $EC_{50}$  sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87  $\mu$ 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 darunavirom (rozmedzie: 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 (štúdiá *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 spojených s rezistenciou 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 darunaviru v  $EC_{50}$  (FC) súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou FC  $\leq 10$  sú citlivé; izoláty s FC  $> 10$  až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s FC  $> 40$  sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou darunavir/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*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	192. týždeň	48. týždeň		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 %)
Jedinci nereagujúci na liečbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet jedincov 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 jedincov 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
sakvinavir	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  $< 50$  kópii/ml, okrem *TITAN* (HIV-1 RNA  $< 400$  kópii/ml)

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

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

	GS-US-216-130 48. týždeň	
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=18
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o genotype, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N		
Primárne (významné) mutácie PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o fenotype, ktoré poukazujú na rezistenciu na PI v závere liečby <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virologické zlyhanie bolo definované ako: nikdy nepotlačené: potvrdené zníženie HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópií/ml v 8. týždni; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópií/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA na ≥ 400 kópií/ml alebo potvrdený nárast > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA z najnižšieho bodu; ukončenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri poslednej návšteve

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

<sup>c</sup> V GS-US-216-130 nebol úvodný fenotyp dostupný.

### Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3309 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 kobicistátu na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa hodnotil v štúdií fázy I u zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg buď so 150 mg kobicistátu alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Farmakokinetické parametre darunaviru boli v ustálenom stave porovnateľné, keď

bol posilnený kobicistátom alebo ritonavírom. Informácie o kobicistáte si pozrite v súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Dospelí pacienti

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

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

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

Výsledky v 48. týždni	GS-US-216-130		
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=18	Všetci pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
priemerná zmena v HIV-1 RNA log oproti východiskovej hodnote (log <sub>10</sub> kópií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Priemerná zmena v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	+174	+102	+170

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

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF

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

Dôkaz účinnosti darunaviru/ritonavíru 800/100 mg jedenkrát denne je založený na analýze 192-týždňových údajov z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy III *ARTEMIS* u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení antiretrovírusovou liečbou v porovnaní s darunavírom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne s lopinavírom/ritonavírom 800/200 mg denne (užívané dvakrát denne, alebo jedenkrát denne). Obe ramená 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*:

ARTEMIS						
Výsledky	48. týždeň <sup>a</sup>			96. týždeň <sup>b</sup>		
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <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 /ritonavírom, 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 rezistencie genotypu 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 ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup> S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
< 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 odpovedi na liečbu darunavirom/ritonaviirom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s darunavirom/ritonaviirom 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 spojených s rezistenciou voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časti 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 telesnou 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 telesnou 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.

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>b</sup>	221
≥ 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.

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

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

<sup>a</sup> Bez imputácie (pozorované údaje).

Pre ďalšie výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov liečených ART a pediatrických pacientov, pozri Súhrn charakteristických vlastností liekov Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg.

#### 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 expozíciu 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 expozícia voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

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

### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -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 ritonavirom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky darunaviru/ritonaviru podávané v závislosti od telesnej 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 ritonavirom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na telesnej 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 ritonavirom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií spojených s rezistenciou 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 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavirom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od telesnej 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 telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov s telesnou 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  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

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



	<b>Dospelí v štúdiu GS-US-216-0130, 24. týždeň (Referencia)<sup>a</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Dospievajúci v štúdiu GS-US-216-0128, 10. deň (Test)<sup>b</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Pomer GLSM (90 % CI) (Test/Referencia)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Farmakokinetický parameter DRV</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79 – 1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83 – 1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34 – 1,48)
<b>Farmakokinetický parameter COBI</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95 – 1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00 – 1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51 – 3,22)

<sup>a</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 24. týždňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 10. dňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 pre AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> V štúdiu GS-US-216-0128 sa na účely odhadu AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub> použila koncentrácia pred podaním dávky (0 hodín) ako náhrada koncentrácie pri 24 hodinách.

<sup>e</sup> N = 57 resp. N = 5 pre GLSM C<sub>tau</sub> v štúdiu GS-US-216-0130 resp. v štúdiu GS-US-216-0128.

### Starší ľudia

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

### Pohlavie

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

### Porucha funkcie obličiek

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s <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 štúdiu s opakovaným podaním darunaviru užívaného 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.

<b>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</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=12)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)</b>
$C_{max}$ , 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>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</b>			
<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 ± 1505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>12h</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.

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<sub>24h</sub> 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<sub>24h</sub> 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).

<b>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>			
<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 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 štítne žľazy. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U 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 1 000 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 prenatálneho a postnatálneho 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 prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva 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 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.

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 1 000 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 vylučovanie 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. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
mikrokryštalická celulóza  
krospovidón  
sodná soľ glykolátu škrobu  
hypromelóza  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Darunavir Viatrix 400 mg filmom obalené tablety

3 roky  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE fľaše: 100 dní.

#### Darunavir Viatrix 800 mg filmom obalené tablety

3 roky  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE fľaše: 90 dní.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

### Darunavir Viatris 400 mg filmom obalené tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### Darunavir Viatris 800 mg filmom obalené tablety

#### PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

#### Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### Balenie s HDPE fľašou

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Darunavir Viatris 400 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 30 a 60 tabliet a 60 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie s obsahom 30 a 60 tabliet a 60 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou s PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 60 a 100 tabliet.

### Darunavir Viatris 800 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistrové balenie s obsahom 30 tabliet a 30 x 1 tabliet.

Za studena spracované PVC/Al/OPA-Al blistrové balenie s obsahom 30 tabliet a 30 x 1 tabliet.

Balenie s HDPE fľašou s PP skrutkovacím uzáverom s obsahom 30, 60 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

### Darunavir Viatris 400 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026  
EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg filmom obalené tablety

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

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

Dátum prvej registrácie: 4. januára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. septembra 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE 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 výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii 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 vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktorá môžu 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**

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FĽAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 75 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Škatuľa s blistrami  
480 filmom obalených tabliet  
480 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľové balenie s fľašou  
480 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
<Len fľaše> Po otvorení spotrebujte do 100 dní

[Iba na škatuli:]  
Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME (vzťahuje sa iba na vonkajší obal)**

Darunavir Viatris 75 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**

**ŠTÍTOK FLEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 75 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg darunaviru..

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

480 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/16/1140/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 75 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FLAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 150 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Škatuľa s blistrami

240 filmom obalených tabliet

240 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľa s fľašou

60 filmom obalených tabliet

240 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

&lt;Len fľaše&gt; Po otvorení spotrebujte do 100 dní

[Iba na škatuli:]

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/16/1140/006

EU/1/16/1140/007

EU/1/16/1140/008

EU/1/16/1140/009

EU/1/16/1140/010

EU/1/16/1140/011

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Darunavir Viatrix 150 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 150 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet  
240 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení spotrebujte do 100 dní

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 150 mg filmom obalené tablety

darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FĽAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 300 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Škatuľa s blistrami

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

120 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľa s fľašou

30 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

&lt;Len fľaše&gt; Po otvorení spotrebujte do 100 dní

[Iba na škatuli:]

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Darunavir Viatrix 300 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN



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

**ŠTÍTOK FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 300 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet  
120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení spotrebujte do 100 dní

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. OKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

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

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

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 300 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FLAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 400 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety

Škatuľa s blistrami

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

60 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľa s fľašou

60 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

&lt;Len fľaše&gt; Po otvorení spotrebujte do 100 dní

[Iba na škatuli:]

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Darunavir Viatris 400 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**ŠTÍTKO FIAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 400 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení spotrebujte do 100 dní

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 ĽUDSKÝM OKOM**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 400 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FĽAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 600 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Škatuľa s blistrami

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

60 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľa s fľašou

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

&lt;Len fľaše&gt; Po otvorení spotrebujte do 100 dní

[Iba na škatuli:]

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Darunavir Viatrix 600 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**ŠTÍTOK FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 600 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení spotrebujte do 100 dní

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 600 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

**ŠKATUĽOVÉ BALENIE (BLISTRE A FĽAŠE)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatrix 800 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Škatuľa s blistrami

30 filmom obalených tabliet

30 x 1 filmom obalených tabliet

Škatuľa s fľašou

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

&lt;Len fľaše&gt; Po otvorení spotrebujte do 90 dní

[Iba na škatuli:]

Dátum otvorenia: \_\_\_\_\_

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

&lt;Iba pre PVC/PE/PVDC-hliníkové blistrové balenie&gt;

Neskladovať pri teplotách nad 25 °C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

Darunavir Viatrix 800 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN

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

**ŠTÍTOK FEAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 800 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení spotrebujte do 100 dní

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Darunavir Viatris 800 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Viatris 75 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

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

##### Čo je Darunavir Viatris?

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

##### Na čo sa používa?

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

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

##### Neužívajte Darunavir Viatris

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

##### Darunavir Viatris 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 psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych 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
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Darunavir nevylicí infekciu HIV.

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

U ľudí užívajúcich darunavir sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrožujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich darunavir 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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Predtým, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať darunavir, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a opртúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po začatí liečby proti HIV objaviť príznaky



a prejavy 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, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy autoimunity (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy 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, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. Darunavir 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). Niektoré z mnoho rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a nadváha (vyšší index telesnej hmotnosti). 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 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 Viatris používať.

### Deti

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

### Iné lieky a Darunavir Viatris

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

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súbežne** s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir Viatris neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 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 sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir 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, lidokáin, 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 substitučnú hormonálnu liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir 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 najlepšia pre vás.
- *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 opiátoch)
- *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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky.

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 plesňových 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 obehu)
- *amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *maravirok* (na liečbu HIV)
- *metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu 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, risperidón, tioridazín (na liečbu psychiatrických stavov).

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

### Darunavir Viatris a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Viatris“.

### Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir 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 Viatris.

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 závraty.

### Darunavir Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Darunavir Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať Darunavir Viatris a 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.

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

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

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

Telesná hmotnosť	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej 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 a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov darunaviru a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet Darunaviru Viatrix a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Dostupné sú aj tablety iných síl; pre dosiahnutie vhodného dávkovania vám lekár môže predpísať niektorú kombináciu tabliet.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku. Informácie vám poskytne lekár alebo lekárnik.

Dávkovanie dvakrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka je
15 až 30 kilogramov	375 miligramov darunaviru + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať Darunavir Viatrix 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 75 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily lieku Darunavir Viatrix.

Dávkovanie jedenkrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky darunaviru a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bol predpísaný darunavir 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 spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapíť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

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

Budete potrebovať inú dávku darunaviru, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 75 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily lieku Darunavir Viatrix.

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

Dávka je buď:

- 600 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 600 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne. ALEBO
- 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne. Darunavir Viatrix 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 vždy užívajte spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonavíru správne účinkovať.
- Ráno užite 600 miligramov darunavíru spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Večer užite 600 miligramov darunavíru spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Darunavir užívajte spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Darunavir Viatrix 75 miligramové a 150 miligramové tablety boli vyvinuté na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch ich môžu užívať aj dospelí.

### **Ak užijete viac Darunavíru Viatrix, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť Darunavir Viatrix**

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 Darunavíru Viatrix a ritonavíru**

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

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

### **Darunavir Viatrix neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojím lekárom.**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy (cukru) 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 bude vyšetrovať 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 nasledovných vedľajších účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavírom, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojím lekárom o prejavoch a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (vyprázdňovanie 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 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, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavírom 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 (pri nadúvaní) brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, 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, nepohodlie v oblasti 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 zo zadržiavania 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]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmeny nálady, nepokoj
- mdloby, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- vriedky v ústach, vracanie krvi, zapálené pery, 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. Tie možno zistiť z výsledkov krvného a/alebo močového testu. 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. Patria 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

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

#### **Čo Darunavir Viatris obsahuje**

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 75 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, stearát horečnatý. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

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

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 75 mg sú biele až sivobiele oválne tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV1 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 75 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 480 tabliet a v plastových fľašiach s obsahom 480 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

#### **Výrobca**

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000



**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

## Písomná informácia pre užívateľa

### Darunavir Viatris 150 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Darunavir Viatris a na čo sa používa**

##### **Čo je Darunavir Viatris?**

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

##### **Na čo sa používa?**

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris**

**Neužívajte Darunavir Viatris:**

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

### Darunavir Viatris 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	Účel liečby
Avanafil	liečba poruchy erekcie
Astemizol alebo terfenadín	liečba alergie
Triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
Cisaprid	liečba niektorých porúch žalúdka
Kolchicín (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
Lurazidón, pimozid, kvetiapín alebo sertindol	liečba psychiatrických porúch
Námeľové alkaloidy ako ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín a metylergonovín	liečba migrenóznych bolestí hlavy
Amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín	liečba niektorých ochorení srdca, ako je napríklad abnormálny srdcový rytmus
Lovastatín, simvastatín a lomitapid	zníženie hladiny cholesterolu
Rifampicín	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou lopinavir/ritonavir	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
Alfuzosín	liečba zväčšenej prostaty
Sildenafil	liečba vysokého krvného tlaku v pľúcnom obehu
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
Naloxegol	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
Dapoxetín	liečba predčasnej ejakulácie
Domperidón	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Darunavir nevylieči infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich darunavir sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Je nutné byť v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

U ľudí, ktorí užívajú darunavir, sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

U pacientov užívajúcich darunavir a raltegravir (na liečbu infekcie HIV) sa vyrážky (väčšinou mierne alebo stredne závažné) môžu vyskytovať častejšie ako u pacientov užívajúcich len jeden z týchto liekov samostatne.

### Informujte lekára o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS liečby

Prečítajte si nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Informujte svojho lekára, ak ste mali predtým **problémy s pečeňou** vrátane hepatitídy B alebo C. Lekár môže posúdiť závažnosť ochorenia pečene a rozhodnúť, či môžete brať darunavir.
- Informujte svojho lekára, ak máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladinu cukru v krvi.

- Bezodkladne informujte svojho lekára, ak si všimnete akékoľvek **príznaky infekcie** (ako sú napríklad zväčšené lymfatické uzliny a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a s anamnézou oportúnnej infekcie sa môžu objaviť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií onedlho po nasadení lieku proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné aj bez zjavných príznakov.
- Okrem oportúnnych infekcií aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém atakuje zdravé telesné tkanivo) sa môžu objaviť po začiatku užívania liekov na liečbu infekcie HIV. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť aj po mnohých mesiacoch od začiatku liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca sa v rukách a nohách a pokračujúca smerom k trupu tela, búšenie srdca, tremor alebo hyperaktivita, bezodkladne informujte svojho lekára, aby stanovil potrebnú liečbu.
- Informujte svojho lekára, ak máte **hemofíliu**. Darunavir môže zvýšiť riziko krvácania.
- Informujte svojho lekára, ak máte **alergiu na sulfónamidy** (napr. používané na liečbu niektorých infekcií).
- Informujte svojho lekára, ak si všimnete problémy **pohybového ústrojenstva**. U niektorých pacientov sa môže pri užívaní kombinovanej antiretrovírusovej liečby vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné zníženie imunity a vyšší index telesnej hmotnosti môžu patriť k mnohým rizikovým faktorom vzniku tohto ochorenia. Znamky osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedrových, kolenných a ramenných) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektoré z týchto príznakov, informujte lekára.

### Starší ľudia

Darunavir 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 Viatris používať.

### Deti a dospelajúci

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

### Iné lieky a Darunavir Viatris

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

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súbežne** s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir Viatris neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 s ritonavirom sa neskúšali 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 nožnej kombinácie liekov.

Účinky darunaviru sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital*, fenytoín (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín*, rifabutín (na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (infekcia HIV)

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

- *amlodipín*, diltiazem, dizopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil (na liečbu srdcových ochorení), pretože liečebný účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *apixabán*, *dabigatran etexilát*, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, *klopidogrel* (na zníženie zrážanlivosti krvi), pretože ich liečebný účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- *estrogénovú* hormonálnu antikoncepciu a hormonálnu substitučnú liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa na ako antikoncepcia, odporúčajú sa alternatívne metódy nehormonálnej antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *atorvastatín*, pravastatín, rosuvastatín (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Lekár posúdi, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre váš konkrétny stav.
- *klaritromycín* (antibiotikum)
- *cyklosporín*, everolimus, takrolimus, sirolimus (na stlmenie imunitného systému), pretože liečebný účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa 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* a naloxón (lieky na liečbu závislosti od opiátov)
- *salmeterol* (na liečbu astmy)
- *artemeter* a lumefantrín (kombinovaná liečba malárie).
- *dasatinib*, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín (na liečbu rakoviny)
- *prednizón* (kortikosteroid)
- *sildenafil*, tadalafil, vardenafil (pri erektilnej dysfunkcii alebo na liečbu srdcovej a pľúcnej poruchy nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatítidou 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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky

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)
- itraconazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom posúdení.
- *rifabutín* (proti bakteriálnym infekciám)
- *sildenafil*, vardenafil, tadalafil (pri erektilnej dysfunkcii alebo vysokom krvnom tlaku v pľúcnom obeh)
- *amitriptylín*, dezipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón (na liečbu depresie a úzkosti)
- *maravirok* (na liečbu infekcie HIV)
- *metadon* (na liečbu závislosti od opiátov)
- *karbamazepín*, *klonazepam* (na prevenciu záchvatov alebo na liečbu niektorých typov nervovej bolesti)
- *kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)

- *bosentan* (na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnom obehu)
- *buspiron*, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem (utlmujúce látky)
- *perfenazín*, risperidón, tioridazín (na liečbu psychiatrických stavov).

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

### **Darunavir Viatris a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 Ako užívať Darunavir Viatris.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir s ritonavírom, pokiaľ 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 Viatris.

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 svojím lekárom.

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

Neobsluhujte stroje ani neriadte vozidlo, ak cítite závrat po užití darunaviru.

### **Darunavir Viatris obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Darunavir Viatris**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra.

Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Darunavir Viatris a ritonavir neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie.

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

### **Dávka pre deti od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Lekár stanoví správnu dennú dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých, čo je 800 miligramov darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne.

Lekár vás bude informovať o tom, koľko tabliet Darunavir Viatris a koľko ritonaviru (kapsuly, tablety alebo roztok) musí dieťa užívať.

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka darunaviru</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup></b>
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 pre deti od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Lekár stanoví správnu dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár stanoví, či je pre dieťa vhodné dávkovanie raz denne alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých, čo je 600 miligramov darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne.

Lekár vás bude informovať o tom, koľko tabliet Darunavir Viatrix a koľko ritonaviru (kapsuly, tablety alebo roztok) musí dieťa užívať. Tablety inej sily sú tiež k dispozícii a lekár môže predpísať určitú kombináciu tabliet na zostavenie zodpovedajúceho dávkovacieho režimu.

Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku. Informácie vám poskytne lekár alebo lekárnik.

#### Dávkovanie dvakrát denne

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka darunaviru</b>
15 až 30 kilogramov	375 miligramov darunaviru + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 40 kilogramov	450 miligramov darunaviru + 60 miligramov ritonaviru dvakrát denne
viac ako 40 kilogramov*	600 miligramov darunaviru + 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne

\* U detí starších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov detský lekár stanoví, či sa môže použiť dávkovanie Darunaviru Viatrix 800 miligramov raz denne. Túto dávku nemožno podávať so 150 miligramovými tabletami. Tablety Darunavir Viatrix sú k dispozícii aj v inej sile.

#### Dávkovanie jedenkrát denne

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka darunaviru</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup></b>
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 užívať darunavir vždy spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky darunaviru a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bol darunavir predpísaný dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Detský lekár stanoví príslušný režim dávkovania pre dieťa.
- Dieťa musí užiť darunavir spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapíť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku darunaviru, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 150 miligramových tabliet. Tablety Darunavir Viatrix sú k dispozícii aj v inej sile.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 600 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

#### ALEBO

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne. Tablety Darunavir Viatrix 400 miligramov a 800 miligramov sú určené na použitie len pre režim dávkovania 800 miligramov jedenkrát denne.

O vhodnej dávke sa poraďte so svojím lekárom.

### ***Pokyny pre dospelých***

- Užívajte darunavir vždy spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonavíru správne účinkovať.
- Ráno užite 600 miligramov darunavíru spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Večer užite 600 miligramov darunavíru spolu so 100 miligramami ritonavíru.
- Užívajte darunavir spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Tablety Darunavir Viatrix 75 miligramov a 150 miligramov sú určené na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch sa môžu tiež použiť u dospelých.

### **Ak užijete viac Darunavíru Viatrix, ako máte**

Bezodkladne sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť Darunavir Viatrix**

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite vynechanú dávku. Dávku vždy užívajte s ritonavírom a jedlom. Ak to zistíte až **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak vraciate po užití Darunavíru Viatrix a ritonavíru**

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

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

### **Neprestaňte užívať Darunavir Viatrix bez súhlasu lekára**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Viatrix a ritonavir neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie.

Najprv sa poraďte so svojím lekárom.

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby HIV môže dôjsť k zvýšeniu hmotnosti a hladiny lipidov a glukózy (cukru) v krvi. Čiastočne je to spojené so zlepšením zdravia a životného štýlu a v prípade krvných lipidov niekedy aj so samotnými liekmi proti HIV. Lekár vykoná testy ohľadom týchto zmien.

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

### **Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledovných vedľajších účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavírom, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojím lekárom o prejavoch a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (vyprázdňovanie 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 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, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavírom 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 (pri nadúvaní) brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, 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, nepohodlie v oblasti 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]
- 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. Tie možno zistiť z výsledkov krvného a/alebo močového testu. 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. 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, lekárnik alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Darunavir Viatris obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 150 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krosповidón, sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, magnéziumstearát. Filtrovateľný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

### Ako vyzerá Darunavir Viatris a obsah balenia

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 150 mg sú biele až sivobiele kapsulové tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV2 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 150 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 240 tabliet a v plastových fľašiach s obsahom 60 a 240 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### Výrobca

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Viatris 300 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

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

##### Čo je Darunavir Viatris?

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

##### Na čo sa používa?

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

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

##### Neužívajte Darunavir Viatris:

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

##### Darunavir Viatris 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 psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych 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 Viatris
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Darunavir nevylicí infekciu HIV.

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

U ľudí užívajúcich darunavir sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrožujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich darunavir 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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Predtým, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať darunavir, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po začatí liečby proti HIV objaviť príznaky a prejavy 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, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy autoimunity (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy 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, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. Darunavir 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). Niektoré z mnoho rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunopresia a nadváha (vyšší index telesnej hmotnosti). 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 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 Viatrix používať.

### Deti

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

### Iné lieky a Darunavir Viatrix

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

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súbežne** s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 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 sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir 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 substitučnú hormonálnu liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir 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 najlepšia pre vás.
- *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 opiátoch)
- *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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky.

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 plesňových 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 obehu)
- *amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *maravirok* (na liečbu HIV)
- *metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu 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, risperidón, tiolidazín* (na liečbu psychiatrických stavov)

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



## **Darunavir Viatrisa jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Viatris“.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir 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 Viatris.

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 Viatris závraty.

## **Darunavir Viatris obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Darunavir Viatris**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať Darunavir Viatris a 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.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku darunaviru, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 300 miligramových tabliet. Tablety Darunavir Viatris sú k dispozícii aj v inej sile.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 600 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

ALEBO

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne. Tablety Darunavir Viatris 400 miligramov a 800 miligramov sú určené na použitie len pre režim dávkovania 800 miligramov jedenkrát denne.

O vhodnej dávke sa poraďte so svojim lekárom.

### ***Pokyny pre dospelých***

- Užívajte darunavir vždy spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Ráno užite dve 300 miligramové tablety darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite dve 300 miligramové tablety darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Užívajte darunavir spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.

- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Tablety Darunavir 75 miligramov a 150 miligramov sú určené na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch sa môžu tiež použiť u dospelých.

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

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

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

Hmotnosť	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej 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 a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov darunaviru a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár Vám oznámi, koľko tabliet Darunavir Viatrix a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Dostupné sú aj tablety iných síl; pre dosiahnutie vhodného dávkovania môže lekár predpísať niektorú kombináciu tabliet. Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku. Informácie vám poskytne lekár alebo lekárnik.

Dávkovanie dvakrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka je
15 až 30 kilogramov	375 miligramov darunaviru + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 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 telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať darunavir 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 300 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily Darunaviru Viatrix.

Dávkovanie jedenkrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka darunaviru je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky darunaviru a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bol predpísaný darunavir 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 spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapiť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

### **Ak užijete viac Darunaviru Viatris, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť Darunavir Viatris**

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavirom 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 Viatris a ritonaviru**

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

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

### **Darunavir Viatris neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Viatris 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 (cukru) 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 bude vyšetrovať 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 nasledovných vedľajších účinkov**

Bolí hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavirom, 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 (vyprázdňovanie 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 užíva spolu s raltegravirom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavirom 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 (pri nadúvaní) brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)

- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, znečítľivenie, 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, nepohodlie v oblasti 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]
- 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. 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. 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Darunavir Viatris obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 300 miligramov darunaviru.
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krosповidón (typ A), sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, magnéziumstearát.
- Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

### Ako vyzerá Darunavir Viatris a obsah balenia

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 300 mg sú biele až sivobiele oválne tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV3 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 300 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 30, 60 a 120 tabliet a v plastových fľašiach s obsahom 30 a 120 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### Výrobca

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Viatris 400 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

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

##### Čo je Darunavir Viatris?

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

##### Na čo sa používa?

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov infikovaných HIV,

- ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky.
- u niektorých pacientov, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár).

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou kobicistátu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

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

##### Neužívajte Darunavir Viatris

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

##### Darunavir Viatris 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 psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych 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
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Darunavir nevylicí infekciu HIV.

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

U ľudí užívajúcich darunavir sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrožujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich darunavir 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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Predtým, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať darunavir, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po začatí liečby proti HIV objaviť príznaky a prejavy 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 zrejmych príznakov.

- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy autoimunity (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy 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, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. Darunavir 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). Niektoré z mnoho rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a nadváha (vyšší index telesnej hmotnosti). 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 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 Viatrix používať.

### Deti a dospelujúci

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

### Iné lieky a Darunavir Viatrix

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

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súbežne** s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir Viatrix neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 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 nožnej kombinácie liekov.

Účinky darunaviru sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *sakvinavir* (infekcia HIV).

Darunavir 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, lidokáin, 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 substitučnú hormonálnu liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir 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 najlepšia pre vás.
- *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 opiátoch)
- *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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky. 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 plesňových 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 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 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)
- *bupirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)

- *perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

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

### **Darunavir Viatris a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Viatris“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir 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 Viatris.

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 svojím lekárom.

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

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

### **Darunavir Viatris obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Darunavir Viatris**

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

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

Darunavir 400 mg tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 mg jedenkrát denne.

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

Zvyčajná dávka darunaviru je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov Darunavir Viatris alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) jedenkrát denne. darunavir musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. Darunavir bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. Darunavir a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať darunavir a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

### **Pokyny pre dospelých**

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

- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s darunavirom a kobicistátom alebo s ritonaviirom svoje ďalšie lieky proti HIV.

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

Dávka je buď:

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 600 miligramov darunaviru) 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 ritonaviirom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

- Zvyčajná dávka darunaviru je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 mg darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

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

Dávka je buď:

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 600 miligramov darunaviru) 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 ritonaviirom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov***

- Užite 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- darunavir vždy užívajte spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu.
- darunavir užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s darunavirom a ritonaviirom alebo kobicistátom svoje ďalšie lieky proti HIV.

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

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

**Ak zabudnete užiť Darunavir Viatrix**

Ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s kobicistátom alebo s ritonaviirom 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 Viatris a kobicistátu alebo ritonaviru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka Darunaviru Viatris a kobicistátu alebo ritonaviru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku Darunaviru Viatris a kobicistátu alebo 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 Viatris neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Viatris 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 bude vyšetrovať 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 nasledovných vedľajších**

Bolí hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavirom, 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 (vyprázdňovanie 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 užíva spolu s raltegravirom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavirom 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 (pri nadúvaní) 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, nepohodlie v oblasti 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 nechto
- 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]
- 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. 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. 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

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

### **Čo Darunavir Viatrisobsahuje**

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 400 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, magnéziumstearát.
- Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

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

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 400 mg sú biele až sivobiele oválne tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV4 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 400 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 30 a 60 tabliet a v HDPE fľašiach s obsahom 60 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### **Výrobca**

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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



**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

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

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatrix Hrvatskad.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

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

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

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

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

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

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viatris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Ďalšie zdroje informácií

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Viatris 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

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

##### Čo je Darunavir Viatris?

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

##### Na čo sa používa?

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

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

##### Neužívajte Darunavir Viatris

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

## Darunavir Viatris 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 psychiatrických porúch
<i>Námeľové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i> a <i>lidokain</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
<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>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru..

Darunavir nevylicí infekciu HIV.

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

U ľudí užívajúcich darunavir sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. 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 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

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

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Predtým, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať darunavir, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.

- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po začatí liečby proti HIV objaviť príznaky a prejavy 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.
- Okrem oportúnnych infekcií aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém atakuje zdravé telesné tkanivo) sa môžu objaviť po začiatku užívania liekov na liečbu infekcie HIV.
- Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť aj po mnohých mesiacoch od začiatku liečby.
- Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca sa v rukách a nohách a pokračujúca smerom k trupu tela, búšenie srdca, tremor alebo hyperaktivita, bezodkladne informujte svojho lekára, aby stanovil potrebnú liečbu..
- Informujte svojho lekára, ak máte hemofíliu. Darunavir môže zvýšiť riziko krvácania..
- Informujte svojho lekára, ak máte alergiu na sulfónamidy (napr. používané na liečbu niektorých infekcií).
- Informujte svojho lekára, ak si všimnete problémy pohybového ústrojenstva.
- U niektorých pacientov sa môže pri užívaní kombinovanej antiretrovirusovej liečby vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti).
- Dĺžka kombinovanej antiretrovirusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné zníženie imunity a vyšší index telesnej hmotnosti môžu patriť k mnohým rizikovým faktorom vzniku tohto ochorenia.
- Znamky osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti kĺbov (hlavne bedrových, kolenných a ramenných) a ťažkosti pri pohybe.
- Ak spozorujete niektoré z týchto príznakov, informujte lekára.

### Starší ľudia

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

### Deti a dospievajúci

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

### Iné lieky a Darunavir Viatris

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

Niektoré lieky sa nesmú užívať súbežne s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir Viatris neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 s ritonavírom sa neskúšali 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 sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital*, fenytoín (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín*, rifabutín (na liečbu niektorých infekcií, ako je tuberkulóza)
- *sachinavir* (infekcia HIV)

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

- *amlodipín*, diltiazem, dizopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil (na liečbu srdcových ochorení), pretože liečebný účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *apixabán*, *dabigatran etexilát*, *edoxaban*, rivaroxaban, warfarín, *klopidogrel* (na zníženie zrážanlivosti krvi), pretože ich liečebný účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- *estrogénovú* hormonálnu antikoncepciu a hormonálnu substitučnú liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa na ako antikoncepcia, odporúčajú sa alternatívne metódy nehormonálnej antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *atorvastatín*, pravastatín, rosuvastatín (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Lekár posúdi, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre váš konkrétny stav.
- *klaritromycín* (antibiotikum)
- *cyklosporín*, everolimus, takrolimus, sirolimus (na stlmenie imunitného systému), pretože liečebný účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa 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* a *naloxón* (lieky na liečbu závislosti od opiátov)
- *salmeterol* (na liečbu astmy)
- *artemeter* a *lumefantrín* (kombinovaná liečba malárie).
- *dasatinib*, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín (na liečbu rakoviny)
- *prednizón* (kortikosteroid)
- *sildenafil*, *tadalafil*, *vardenafil* (pri erektilnej dysfunkcii alebo na liečbu srdcovej a pľúcnej poruchy nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatítidou 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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky

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 plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom posúdení.
- *rifabutín* (proti bakteriálnym infekciám)
- *sildenafil*, *vardenafil*, *tadalafil* (pri erektilnej dysfunkcii alebo vysokom krvnom tlaku v pľúcnom obeh)
- *amitriptylín*, *dezipramín*, *imipramín*, *nortriptylín*, *paroxetín*, *sertralín*, *trazodón* (na liečbu depresie a úzkosti)
- *maravirok* (na liečbu infekcie HIV)
- *metadon* (na liečbu závislosti od opiátov)
- *karbamazepín*, *klonazepam* (na prevenciu záchvatov alebo na liečbu niektorých typov nervovej bolesti)
- *kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)

- *bosentan* (na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnom obehu)
- *bupiron*, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem (utlmujúce látky)
- *perfenazín*, risperidón, tioridazín (na liečbu psychiatrických stavov).

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

### **Darunavir Viatris a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 Ako užívať Darunavir Viatris.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir s ritonavírom, pokiaľ 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 Viatris.

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 svojím lekárom.

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

Neobsluhujte stroje ani neriadte vozidlo, ak cítite závrat po užití Darunaviru Viatris.

### **Darunavir Viatris obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Darunavir Viatris**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Darunavir Viatris a ritonavir neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie.

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

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku darunaviru, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 600 miligramových tabliet. Tablety Darunavir Viatris sú k dispozícii aj v inej sile.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 600 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

ALEBO

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety s obsahom 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta s obsahom 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne.

Tablety Darunavir Viatris 400 miligramov a 800 miligramov sú určené na použitie len pre režim dávkovania 800 miligramov jedenkrát denne. O vhodnej dávke sa poraďte so svojím lekárom.

### **Pokyny pre dospelých**

- Užívajte darunavir vždy spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.

- Ráno užite jednu 600 miligramovú tabletu darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite jednu 600 miligramovú tabletu darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Užívajte darunavir spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Tablety Darunavir Viatrix 75 miligramov a 150 miligramov sú určené na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch sa môžu tiež použiť u dospelých.

### **Dávka pre deti od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovirové lieky (stanoví váš lekár)**

Lekár stanoví správnu dennú dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých, čo je 800 miligramov darunaviru spolu so 100 miligramami ritonaviru raz denne. Lekár vás bude informovať o tom, koľko tabliet Darunavir Viatrix a koľko ritonaviru (kapsuly, tablety alebo roztok) musí dieťa užívať.

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka darunaviru je</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup> je</b>
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej 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 a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov darunaviru a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár Vám oznámi, koľko tabliet Darunavir Viatrix a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Dostupné sú aj tablety iných síl; pre dosiahnutie vhodného dávkovania môže lekár predpísať niektorú kombináciu tabliet. Pre deti môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku. Informácie vám poskytne lekár alebo lekárnik.

#### Dávkovanie dvakrát denne

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka je</b>
15 až 30 kilogramov	375 miligramov darunaviru + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 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 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 300 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily Darunaviru Viatrix.

#### Dávkovanie jedenkrát denne

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Jedna dávka darunaviru je</b>	<b>Jedna dávka ritonaviru<sup>a</sup> je</b>
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 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 užívať darunavir vždy spolu s ritonavírom. Darunavir nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
  - Dieťa musí užiť správne dávky darunaviru a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bol darunavir predpísaný dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer.
- Detský lekár stanoví príslušný režim dávkovania pre dieťa.



- Dieťa musí užiť darunavir spolu s jedlom. Darunavir nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapíť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Tablety Darunavir Viatrix 75 mg a 150 mg sú určené na použitie u detí s telesnou hmotnosťou do 40 kilogramov, ale v niektorých prípadoch sa môžu tiež použiť u dospelých.

### **Odstránenie detského bezpečnostného uzáveru**

Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musia sa otvárať týmto spôsobom:

- Zatlačte plastový skrutkovací uzáver smerom nadol a otáčajte proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

### **Ak užijete viac Darunaviru Viatrix, ako máte**

Bezodkladne sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť Darunavir Viatrix**

Ak to zistíte **do 6 hodín**, vynechanú dávku musíte bezodkladne užiť. Dávku vždy užívajte s ritonavírom a jedlom. Ak to zistíte až **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 Viatrix a ritonaviru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka Darunavir Viatrix a ritonaviru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku Darunaviru Viatrix 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.

### **Neprestaňte užívať Darunavir Viatrix bez súhlasu lekára**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. Darunavir Viatrix a ritonavir neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa poraďte 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 HIV môže dôjsť k zvýšeniu hmotnosti a hladiny lipidov a glukózy (cukru) v krvi. Čiastočne je to spojené so zlepšením zdravia a životného štýlu a v prípade krvných lipidov niekedy aj so samotnými liekmi proti HIV. Lekár vykoná testy ohľadom týchto zmien.

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

### **Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledovných vedľajších účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavirom, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetřovať 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 (vyprázdňovanie 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 užíva spolu s raltegravirom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavirom 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 (pri nadúvaní) brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, 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, nepohodlie v oblasti 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 zo zadržiavania 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]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmeny nálady, nepokoj
- mdloby, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- vriedky v ústach, vracanie krvi, zapálené pery, 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. Tie možno zistiť z výsledkov krvného a/alebo močového testu. 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. Patria 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení spotrebujte do 100 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

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

#### **Čo Darunavir Viatris obsahuje**

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 600 mg darunaviru.
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, magnéziumstearát. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

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

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 600 mg sú biele až sivobiele oválne tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV5 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 600 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 30 a 60 tabliet a v plastových fľašiach s obsahom 30, 60 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

#### **Výrobca**

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Darunavir Viatris 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris
3. Ako užívať Darunavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Darunavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Darunavir Viatris a na čo sa používa**

##### **Čo je Darunavir Viatris?**

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

##### **Na čo sa používa?**

Darunavir sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí (od 3 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov) infikovaných HIV,

- ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky.
- u niektorých pacientov, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (stanoví váš lekár).

Darunavir sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou kobicistátu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Darunavir Viatris**

##### **Neužívajte Darunavir Viatris:**

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

### Darunavir Viatris neužívajte v kombinácii so žiadnym z nasledujúcich liekov

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 psychiatrických porúch
<i>Námeľové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako Darunavir Viatris
<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>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov, ktorí mali infarkt v minulosti
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte darunavir spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Darunavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Darunavir nevylicí infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich darunavir sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Je nutné byť v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

U ľudí, ktorí užívajú darunavir, sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

U pacientov užívajúcich darunavir a raltegravir (na liečbu infekcie HIV) sa vyrážky (väčšinou mierne alebo stredne závažné) môžu vyskytovať častejšie ako u pacientov užívajúcich len jeden z týchto liekov samostatne.

### Informujte lekára o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS liečby

Prečítajte si nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Informujte svojho lekára, ak ste mali predtým **problémy s pečeňou** vrátane hepatitídy B alebo C. Lekár môže posúdiť závažnosť ochorenia pečene a rozhodnúť, či môžete brať darunavir.
- Informujte svojho lekára, ak máte **diabetes**. Darunavir môže zvýšiť hladinu cukru v krvi.
- Bezodkladne informujte svojho lekára, ak si všimnete akékoľvek **príznaky infekcie** (ako sú napríklad zväčšené lymfatické uzliny a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou

HIV a s anamnézou oportúnnej infekcie sa môžu objaviť príznaky a prejavy zápalu z predošlých infekcií onedlho po nasadení lieku proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné aj bez zjavných príznakov.

- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy autoimunity (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy 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, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. Darunavir 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). Niektoré z mnoho rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a nadváha (vyšší index telesnej hmotnosti). 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 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 Viatrix používať.

### Deti a dospievajúci

Darunavir 800 miligramov nie je určený na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kilogramov.

### Iné lieky a Darunavir Viatrix

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

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súbežne** s darunavirom. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**Darunavir Viatrix neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa darunavir 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 s kobicistátom alebo 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 sa môžu zoslabiť, ak užívate súbežne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *fenobarbital*, *fentyoín* (na prevenciu kŕčov)
- *dexametazón* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (infekcia HIV)
- *rifapentín*, *rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *sakvinavir* (infekcia HIV).



Darunavir 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, lidokáin, 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 substitučnú hormonálnu liečbu. Darunavir môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *etinylestradiol/drospirenón*. Darunavir 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 najlepšia pre vás.
- *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 opiátoch)
- *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 môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo darunaviru alebo vedľajšie účinky. 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 plesňových 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 kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *bupirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)

- *perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

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

### **Darunavir Viatris a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať Darunavir Viatris“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať darunavir 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 Viatris.

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 svojím lekárom.

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

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

### **Darunavir Viatris obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Darunavir Viatris**

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

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

Darunavir Viatris 800 miligramové tablety sú určené iba na použitie jedenkrát denne.

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

Zvyčajná dávka darunaviru je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) jedenkrát denne.

darunavir musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. Darunavir bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. Darunavir a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať darunavir a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

### **Pokyny pre dospelých**

- Užite jednu 800 miligramovú tabletu v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- Darunavir vždy užívajte spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru.
- Darunavir užívajte spolu s jedlom.
- Tabletú prehltnite a zapite ju nápojom, ako je voda alebo mlieko.

- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s darunavirom a kobicistátom alebo ritonavírom svoje ďalšie lieky proti HIV.

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

Dávka je buď:

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne  
ALEBO
- 600 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 600 miligramov darunaviru) 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 a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

- Zvyčajná dávka darunaviru je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 mg darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

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

Dávka je buď:

- 800 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 400 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov darunaviru) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov darunaviru (2 tablety obsahujúce 300 miligramov darunaviru alebo 1 tableta obsahujúca 600 miligramov darunaviru) 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 a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov***

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

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

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

**Ak zabudnete užiť Darunavir Viatrix**

Ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s kobicistátom alebo 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 Viatrix a kobicistátu alebo ritonaviru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka Darunaviru Viatrix a kobicistátu alebo ritonaviru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť

ďalšiu dávku Darunaviru Viatrix a kobicistátu alebo ritonaviru až do nasledujúcej pravidelne užívanej dávky.

**Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára. Darunavir Viatrix neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojím lekárom.**

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

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

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy (cukru) 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 bude vyšetrovať 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 nasledovných vedľajších účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu darunavirom, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojím lekárom o prejavoch a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (vyprázdňovanie 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 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, ako sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba darunavirom 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 (pri nadúvaní) 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, nepohodlie v oblasti 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]
- 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 niektorých hodnôt v súvislosti s krvnými bunkami alebo ich funkciou. Tie možno zistiť z výsledkov krvného a/alebo močového testu. 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. 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Pre blistre s plastom na jednej strane a hliníkom na druhej strane: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Pre blistre s hliníkom na oboch stranách: Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na skladovanie.

Pre fľaše: Po otvorení spotrebujte do 90 dní. Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na skladovanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Darunavir Viatris obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 800 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, sodná soľ glykolátu škrobu, hypromelóza, magnéziumstearát.
- Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol a mastenec.

### Ako vyzerá Darunavir Viatris a obsah balenia

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 800 mg sú biele až sivobiele oválne tablety zaoblené na oboch stranách a s označením M na jednej strane a DV8 na druhej strane.

Filmom obalené tablety Darunaviru Viatris 800 mg sú dostupné v blistroch s obsahom 30 tabliet a v plastových fľašiach s obsahom 30, 60 a 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### Výrobca

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

McDermott Laboratories Limited pod obchodným názvom Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Nemecko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

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