

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Darunavir Accord 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14,24 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10,42 mg propilenglikola (E1520).

### Darunavir Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 28,47 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20,84 mg propilenglikola (E1520).

### Darunavir Accord 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,44 mg aluminijevega barvila Sončno Rumeno FCF (E110).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 56,96 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 41,66 mg propilenglikola (E1520).

### Darunavir Accord 600 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

*Pomožne snovi z znanim učinkom*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,88 mg aluminijevega barvila Sončno Rumeno FCF (E110).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 113,90 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 83,33 mg propilenglikola (E1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

### Darunavir Accord 75 mg

Bela ovalna tableta z vtisnjeno oznako "75" na eni strani z dimenzijami: dolžina:  $9,4 \pm 0,2$  mm, širina:  $4,5 \pm 0,2$  mm in debelina:  $3,4 \pm 0,3$  mm.

### Darunavir Accord 150 mg

Bela ovalna tableta z vtisnjeno oznako "150" na eni strani z dimenzijami: dolžina:  $13,8 \pm 0,2$  mm, širina:  $7,0 \pm 0,2$  mm in debelina:  $3,6 \pm 0,3$  mm.

### Darunavir Accord 300 mg

Oranžna ovalna tableta z vtisnjeno oznako "300" na eni strani z dimenzijami: dolžina:  $16,1 \pm 0,2$  mm, širina:  $8,1 \pm 0,2$  mm in debelina:  $5,2 \pm 0,3$  mm.

#### Darunavir Accord 600 mg

Oranžna ovalna tableta z vtisnjeno oznako "600" na eni strani z dimenzijami: dolžina:  $20,2 \pm 0,2$  mm, širina:  $10,2 \pm 0,2$  mm in debelina:  $6,8 \pm 0,4$  mm.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Darunavir Accord je v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja in z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov okuženih z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV-1 – *human immunodeficiency virus*) (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

#### Odmerjanje

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

Za oblikovanje ustreznega režima odmerjanja so morda na voljo peroralna suspenzija in tablete drugih jakosti darunavirja, kadar obstaja možnost preobčutljivosti za specifična barvila ali težav pri požiranju tablet darunavirja.

#### *Odrasli z izkušnjami z ART*

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

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

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

*Pediatrični bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg)*  
Odmerek darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici.

Tablete drugih jakosti (75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg) so na voljo za odmerke, ki jih ni mogoče doseči z zdravilom Darunavir Accord.

<b>Priporočeni odmerki darunavirja in ritonavirja<sup>a</sup> pri pediatričnih bolnikih, ki še nimajo izkušenj z ART (starih 3 do 17 let)</b>	
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan

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

*Pediatrični bolniki (stari 3 do 17 let in s telesno maso najmanj 15 kg), ki že imajo izkušnje z ART* Običajno priporočeno odmerjanje je zdravilo Darunavir Accord dvakrat na dan, skupaj z ritonavirjem, s hrano.

Bolniki, ki so se že zdravili z protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z DRV-RAM\*in imajo < 100.000 kopij/mL HIV-1 RNK v plazmi ter število CD4+ celic ≥ 100 celic x 10<sup>6</sup>/L, lahko uporabljate režim odmerjanja zdravila Darunavir Accord in ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Odmerek darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih je naveden v spodnji preglednici. Priporočeni odmerek darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan). Tablete drugih jakosti (75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg) so na voljo za odmerke, ki jih ni mogoče doseči z zdravilom Darunavir Accord.

<b>Priporočeni odmerki tablet darunavirja in ritonavirja<sup>a</sup> pri otrocih (starih 3 do 17 let), ki že imajo izkušnje z ART</b>		
<b>telesna masa (kg)</b>	<b>odmerek (enkrat na dan s hrano)</b>	<b>odmerek (dvakrat na dan s hrano)</b>
≥ 15 kg—< 30 kg	600 mg darunavirja /100 mg ritonavirja enkrat na dan	375 mg darunavirja /50 mg ritonavirja dvakrat na dan
≥ 30 kg—< 40 kg	675 mg darunavirja /100 mg ritonavirja enkrat na dan	450 mg darunavirja /60 mg ritonavirja dvakrat na dan
≥ 40 kg	800 mg darunavirja /100 mg ritonavirja enkrat na dan	600 mg darunavirja /100 mg ritonavirja dvakrat na dan

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

Pri pediatričnih bolnikih, ki že imajo izkušnje z ART, je priporočeno genotipsko testiranje. Kadar pa genotipsko testiranje ni izvedljivo, je priporočen režim odmerjanja z darunavirjem/ritonavirjem enkrat dnevno pri pediatričnih bolnikih, ki nimajo izkušenj z zdravljenjem z zaviralci proteaze HIV, in režim odmerjanja dvakrat dnevno pri bolnikih, ki že imajo izkušnje z zdravljenjem z zaviralci proteaze HIV.

*Navodilo v primeru izpuščenega odmerka*

V primeru, da je odmerek zdravila Darunavir Accord in/ali ritonavirja izpuščen in je bilo to opaženo v 6 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila Darunavir Accord in ritonavirja s hrano. Če je to opaženo

več kot 6 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki, pri tej populaciji so omejeni, zato je pri uporabi zdravila Darunavir Accord v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Pediatrična populacija*

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

Režim odmerjanja darunavirja in ritonavirja glede na telesno maso je naveden v zgornjih preglednicah.

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

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

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

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

Zdravilo Darunavir Accord se mora vedno uporabljati peroralno v kombinaciji z majhnim odmerkom farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Darunavir Accord je potrebno preučiti Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

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

Darunavir se veže predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

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

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki imajo eno ali več z DRV-RAM ali imajo v plazmi  $\geq 100.000$  kopij/mL HIV-1 RNK ali število CD4+ celic  $< 100$  celic  $\times 10^6/L$  (glejte poglavje 4.2), ne smete uporabljati režima odmerjanja darunavirja v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja enkrat na dan. Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimirano osnovno shemo (OBR – *optimised background regimen*) z  $\geq 2$  nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze (NRTI – *nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors*). Podatkov o zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen pod-tipa B) je malo (glejte poglavje 5.1).

### Pediatrična populacija

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

### Nosečnost

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

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

### Starejši

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

### Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju kombinacije darunavir/ritonavir (n=3.063) se je pri 0,4% bolnikov pojavil hud kožni izpuščaj, ki ga je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali zvišane koncentracije transaminaz. Kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko (< 0,1%). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z darunavirjem takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

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

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri uporabi zdravila Darunavir Accord pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je potrebna previdnost.

### Hepatotoksičnost

Pri uporabi darunavirja se je pojavil hepatitis, povezan z zdravilom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). V kliničnem preskušanju kombinacije darunavir/ritonavir (n=3.063) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje darunavir/ritonavir. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

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

Če pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo darunavir/ritonavir, opazite znake o novih ali o poslabšanju obstoječih motenj v delovanju jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracije jetrnih encimov in/ali simptomi kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen

urin, boleča jetra, hepatomegalija), je nemudoma treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

### Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

#### *Okvara jeter*

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

#### *Okvara ledvic*

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

#### *Bolniki s hemofilijo*

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

#### *Telesna masa in presnovni parametri*

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

#### Osteonekroza

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

#### Vnetni sindrom imunske obnove

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

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se

lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

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

Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Darunavir Accord 300 mg, 600 mg tablete vsebujejo aluminijevo barvilo Sončno Rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablete vsebujejo propilenglikol (E1520).

Darunavir Accord 75 mg tablete vsebujejo 10,42 mg propilenglikola (E1520) v eni filmsko obloženi tableti. Sočasno jemanje kateregakoli substrata alkohol-dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Darunavir Accord 150 mg tablete vsebujejo 20,84 mg propilenglikola (E1520) v eni filmsko obloženi tableti. Sočasno jemanje kateregakoli substrata alkohol-dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Darunavir Accord 300 mg tablete vsebujejo 41,66 mg propilenglikola (E1520) v eni filmsko obloženi tableti. Sočasno jemanje kateregakoli substrata alkohol-dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Darunavir Accord 600 mg tablete vsebujejo 83,33 mg propilenglikola (E1520) v eni filmsko obloženi tableti. Sočasno jemanje kateregakoli substrata alkohol-dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

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

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

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

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

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

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

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



ojačevalcem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP2C9 (npr. varfarin) in CYP2C19 (npr. metadon), lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

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

Ritonavir zavira prenašalca P-gp, OATP1B1 in OATP1B3, zato lahko sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev povzroči njihove plazemske koncentracije (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte preglednico medsebojnih delovanj z drugimi zdravili).

#### **Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/ritonavirju**

Darunavir in ritonavir se presnavljata z encimom CYP3A. Pričakovano je, da zdravila, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, zvečajo očistek darunavirja in ritonavirja in posledično znižajo plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. rifampicin, šentjanževka, lopinavir). Sočasna uporaba darunavirja in ritonavirja z zdravili, ki inhibirajo encim CYP3A, lahko zmanjša očistek darunavirja in ritonavirja in posledično zviša plazemske koncentracije darunavirja in ritonavirja (npr. indinavir, protimikrobni azoli, kot je klotrimazol). Te interakcije so opisane v spodnji preglednici.

#### **Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili**

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

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

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

<b>MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV</b>		
<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		

dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z dolutegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
raltegravir	Nekatere klinične študije kažejo, da lahko raltegravir povzroči zmerno znižanje plazemskih koncentracij darunavirja.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na plazemske koncentracije darunavirja klinično pomemben. Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in raltegravirjem se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b><i>NRTI</i></b>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in didanozinom se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato, ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po aplikaciji darunavirja/ritonavirja in hrane.
dizoproksiltenofovir 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z dizoproksiltenofovirjem, še posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.

emtricitabin/tenofovir alafenamid	tenofovir alafenamid ↔ tenofovir ↑	Priporočeni odmerek emtricitabina/tenofovir alafenamida je 200/10 mg enkrat na dan, kadar ga uporabljamo z majhnim odmerkom ritonavirja.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja.	Kombinacija darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in navedenimi NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<b><i>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – Non-nucleo(s)tide reverse transcriptase inhibitors)</i></b>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)	Kadar se darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja uporablja v kombinaciji z efavirenzem, bo zaradi zvečane izpostavljenosti efavirentu, morda potrebno klinično spremljanje zaradi možnosti pojava toksičnosti za osrednji živčni sistem.  Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C <sub>min</sub> darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je treba kombinirati efavirenz in darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).
etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir se skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z 200 mg etravirina dvakrat na dan lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.

<p>nevirapin 200 mg dvakrat na dan</p>	<p>nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C<sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C<sub>max</sub> ↑ 18% # koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)</p>	<p>Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov.</p>
<p>rilpivirin 150 mg enkrat na dan</p>	<p>rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C<sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C<sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.</p>
<p><b>Zaviralci proteaze (PI – protease inhibitors) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja<sup>1</sup></b></p>		
<p>atazanavir 300 mg enkrat na dan</p>	<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: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan s kombinacijo atazanavir 300 mg enkrat na dan in darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan. darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan in atazanavir 300 mg enkrat na dan.</p>	<p>Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov.</p>

<p>indinavir 800 mg dvakrat na dan</p>	<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: primerjava jemanja učinkovin indinavir/ritonavir 800/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in indinavir 800 mg dvakrat na dan.</p>	<p>Pri uporabi v kombinaciji z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja bo, v primeru intolerance, morda potrebno zmanjšati odmerek indinavirja z 800 mg dvakrat na dan na 600 mg dvakrat na dan.</p>
<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<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: primerjava jemanja učinkovin sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo sakvinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dvakrat na dan darunavir: primerjava jemanja učinkovin darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan s kombinacijo darunavir/ritonavir 400/100 mg in sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p>Kombiniranje darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in sakvinavirja ni priporočljivo.</p>
<p><b>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku<sup>†</sup></b></p>		

<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p>	<p>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></p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in kombiniranim zdravilom lopinavir/ritonavir kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	
<b>ANTAGONISTI CCR5</b>		
<p>maravirok 150 mg dvakrat na dan</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305% maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.</p>	<p>Pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.</p>
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α1</b>		
<p>alfuzosin</p>	<p>Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja z alfuzosinom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANESTETIKI</b>		
<p>alfentanil</p>	<p>Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira darunavir skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.</p>	<p>Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.</p>
<b>ANTIARITMIKI/ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS</b>		

<p>dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon</p> <p>amjodaron bepiridil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.</p> <p>Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z amjodaronom, bepridilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>digoksin enkratni odmerek 0,4 mg</p>	<p>digoksin AUC ↑ 61% digoksin C<sub>min</sub> ND digoksin C<sub>max</sub> ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja Pgp)</p>	<p>Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki se že zdravijo z darunavir/ritonavirjem, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.</p>
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
<p>klaritromicin 500 mg dvakrat na dan</p>	<p>klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C<sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicin C<sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C<sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% Pri kombiniranju z darunavirjem/ritonavirjem koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A in verjetno tudi P-gp)</p>	<p>Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je potrebna previdnost.</p> <p>Podatke o priporočenem odmerku klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic je treba poiskati v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.</p>
<b>ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>		

apiksaban edoksaban rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba darunavirja z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije, kar lahko poveča tveganje za krvavitve (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp).	Sočasna uporaba darunavirja in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
dabigatran tikagrelor	Niso preučevali. Sočasna uporaba z okrepljenim darunavirjem lahko povzroči znatno povečanje izpostavljenosti dabigatranu ali tikagrelorju.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z dabigatranom ali tikagrelorjem je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).  Priporočamo uporabo drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel).
varfarin	Niso preučevali. Koncentracije varfarina so lahko spremenjene ob sočasni uporabi darunavirja z ritonavirjem.	Ob sočasni uporabi varfarina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR – <i>International Normalised Ratio</i> ).
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
fenobarbital fenitoin	Niso preučevali. Zaradi indukcije encimov CYP450 s fenobarbitalom in fenitoinom je pričakovati znižanje koncentracij darunavirja in njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (indukcija encimov CYP450)	Darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati v kombinaciji s temi zdravili.
karbamazepin 200 mg dvakrat na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin $C_{\min}$ ↑ 54% karbamazepin $C_{\max}$ ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{\min}$ ↓ 15% darunavir $C_{\max}$ ↔	Prilagajanje odmerkov darunavirja/ritonavirja ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba darunavirja/ritonavirja in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti darunavirja/ritonavirja morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.



klonazepam	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila darunavir s klonazepamom lahko zviša koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
paroksetin 20 mg enkrat na dan	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Pri sočasni uporabi antidepresivov in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.
sertralin 50 mg enkrat na dan	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔	
amitriptilin dezipramin imipramin nortiptilin trazodon	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A).	Če je navedene antidepresive treba uporabljati z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.
<b>ANTIEMETIKI</b>		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona z okrepljenim darunavirjem je kontraindicirana.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola (indukcija encimov CYP450).	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem opravičuje uporabo vorikonazola.

<p>flukonazol izavukonazol itakonazol posakonazol</p> <p>klotrimazol</p>	<p>Niso preučevali. Darunavir lahko zviša plazemske koncentracije antimikotika in posakonazol lahko zviša koncentracije darunavirja. (CYP3A in/ali P-gp)</p> <p>Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. darunavir AUC<sub>24h</sub> ↑ 33 % (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)</p>	<p>Potrebna je previdnost in priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.</p>
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>		
<p>kolhicin</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)</p>	<p>Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z darunavirjem, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).</p>
<b>ANTIMALARIKI</b>		
<p>artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60</p>	<p>artemeter AUC ↓ 16% artemeter C<sub>min</sub> ↔ artemeter C<sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C<sub>min</sub> ↔ dihidroartemisinin C<sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C<sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C<sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Kombinacija darunavirja in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.</p>
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI</b>		

rifampicin rifapentin	Niso preučevali. Rifapentin in rifampicin sta močna induktorja CYP3A. Dokazano je bilo, da povzročata precejšnje zmanjšanje koncentracij drugih zaviralcev proteaz, kar lahko vodi v virološko neodzivnost in razvoj rezistence (indukcija CYP450). Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti s zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.	Kombinacija rifapentina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.  Kombinacija rifampicina in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki)  Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetilrifabutinu je bila povečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetil presnovki) je bila povečana 1,6-krat, C <sub>max</sub> pa je ostal primerljiv. Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.  Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi darunavirja s 100 mg ritonavirja in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opažali povečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.	Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina. Treba je upoštevati uradne smernice za zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Glede na varnostni profil darunavirja/ritonavirja zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka darunavirja/ritonavirja. Na osnovi podatkov pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</b>		
dasatinib nilotinib vinblastin	Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti	Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z darunavirjem skupaj z majhnim

<p>vinkristin</p> <p>everolimus irinotekan</p>	<p>raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>odmerkom ritonavirja zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</b>		
<p>kvetiapin</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in s kvetiapiinom je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapiinom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>perfenazin risperidon tioridazin</p> <p>lurazidon pimozid sertindol</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja bo morda treba zmanjšati odmerek teh zdravil.</p> <p>Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z lurazidonom, s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>		
<p>karvedilol metoprolol timolol</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)</p>	<p>Pri sočasni uporabi darunavirja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonist adrenergičnih receptorjev beta.</p>
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
<p>amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo zvišanje plazemskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Kadar ta zdravila dajete skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.</p>
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		

<p>Kortikosteroidi, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom)</p>	<p>Flutikazon: v klinični študiji, v kateri so pri zdravih prostovoljcih 7 dni sočasno uporabljali 100 mg ritonavirja v kapsulah dvakrat na dan s 50 µg flutikazonpropionata (štirikrat na dan intranazalno), so se plazemske koncentracije flutikazona pomembno zvečale, medtem, ko so se intrinzične koncentracije kortizola zmanjšale za približno 86% (90% interval zaupanja 82%-89%). Kadar se flutikazon inhalira, lahko pričakujemo večje učinke. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno dani flutikazon, so poročali o sistemskih učinkih kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Učinek visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na plazemske koncentracije ritonavirja ni znan.</p> <p>Drugi kortikosteroidi: interakcij niso preučevali. Ob sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem se lahko plazemske koncentracije teh zdravil zvišajo, serumske koncentracije kortizola pa znižajo.</p>	<p>Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in kortikosteroidov, ki se presnavljajo s CYP3A (npr.: flutikazonpropionat ali drugi inhalacijski oziroma nazalni kortikosteroidi) lahko zvečajo tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze.</p> <p>Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A ni priporočljiva, razen če morebitna korist zdravljenja odtehta tveganje, bolnike pa je treba spremljati glede sistemskih kortikosteroidnih učinkov. O uporabi kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s CYP3A, npr. intranazalni ali inhalacijski beklometazon, pa je treba razmisliti, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju.</p>
<p>deksametazon (sistemska oblika)</p>	<p>Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi sistemsko danega deksametazona in darunavirja ter ritonavirja v majhnem odmerku je potrebna previdnost.</p>
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV</b>		
<p>bosentan</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi bosentana in darunavirja, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja, se lahko zvišajo plazemske koncentracije bosentana.</p> <p>Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)</p>	<p>Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.</p>
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</b>		
<p>elbasvir/grazoprevir</p>	<p>Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko zveča izpostavljenost izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje CYP3A in OATP1B)</p>	<p>Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in kombinacijo učinkovin elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte</p>

		poglavje 4.3).
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča lahko okrepljen darunavir poveča izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju. (inhibicija P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/3)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z glekaprevirjem / pibrentasvirjem ni priporočljiva.
simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in simeprevirjem ni priporočljiva.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja in ritonavirja. (induciranje CYP450)	Med jemanjem darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
<b>ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE</b>		
lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdmiolizo. Zato je sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-krat #darunavir/ritonavir	Če želite uporabljati atorvastatin in darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika, lahko odmerek atorvastatina postopoma zvišate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% ¶ pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63%  ¶Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% ¶¶ rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% ¶¶ ¶na osnovi objavljenih podatkov z darunavirjem/ritonavirjem	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, povečujete do kliničnega učinka.
<b>DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE</b>		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da uporaba okrepljenega zdravila darunavir, kadar je sočasno uporabljeno z lomitapidom zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTAGONISTI RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H <sub>2</sub> , brez prilagajanja odmerka.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
ciklosporin sirolimus takrolimus  everolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.  Sočasna uporaba everolimusa in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.
<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		

salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
<b>OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV</b>		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Zaradi indukcije metabolizma z ritonavirjem, bo pri dolgotrajnejši sočasni uporabi morda potrebno zvečati odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenorfina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z darunavirjem/ritonavirjem verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfina. Zaradi možnosti pojava znakov opioidne toksičnosti je priporočljivo skrbno klinično spremljanje.
fentanil oksikodon tramadol	Po teoretični presoji lahko sočasna uporaba okrepljenega zdravila darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
<b>ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		



<p>drospirenon etinilestradiol (3 mg/0.02 mg enkrat na dan)</p> <p>etinilestradiol noretindron 35 µg/1 mg enkrat na dan</p>	<p>Niso preučevali s kombinacijo darunavir/ritonavir.</p> <p>etinilestradiol AUC ↓ 44% β</p> <p>etinilestradiol C<sub>min</sub> ↓ 62% β etinilestradiol C<sub>max</sub> ↓ 32% β noretindron AUC ↓ 14% β noretindron C<sub>min</sub> ↓ 30% β noretindron C<sub>max</sub> ↔ β β s kombinacijo darunavir/ritonavir</p>	<p>Pri sočasni uporabi darunavirja z zdravili, ki vsebujejo drospirenon, je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.</p> <p>Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraktivov in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja je priporočljiva uporaba alternativnih ali dodatnih kontracepcijskih metod. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba</p>
<b>ANTAGONISTI OPIOIDOV</b>		
<p>naloksegol</p>	<p>Niso preučevali.</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana</p>
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIP A (PDE-5)</b>		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil vardefafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj<sup>#</sup> je bila sistemska izpostavljenost sildenafilu po zaužitju enkratnega odmerka 100 mg samega sildenafilu in enkratnega odmerka 25 mg sildenafilu skupaj z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja primerljiva.</p>	<p>Kombinacija avanfila in darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z darunavirjem z majhnim odmerkom ritonavirja je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja s sildenafilom, vardefafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardefafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</p>

<p>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije: sildenafil tadalafil</p>	<p>Niso preučevali. Pri sočasni uporabi sildenafil ali tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) in darunavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij sildenafil ali tadalafil. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Varnega in učinkovitega odmerka sildenafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) skupaj z darunavirjem v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in sildenafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z darunavirjem skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ni priporočljiva.</p>
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p># darunavir AUC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↔ # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		

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

# Študije so bile opravljene pri manjših odmerkih darunavirja ali z drugačnim režimom odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje).

† Učinkovitost in varnost sočasne uporabe darunavirja skupaj s 100 mg ritonavirja in drugimi PI (npr. (fos)amprenavir, nelfinavir in tipranavir) pri bolnikih s HIV nista bili ugotovljeni. Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, sočasno zdravljenje z dvema zaviralcema proteaze večinoma ni priporočljivo.

‡ Študija je bila izvedena s 300 mg tenofovirdizoproksil fumarata enkrat na dan.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

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

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

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

### Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (1.000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke. Zaradi možnosti za prenos okužbe s HIV in možnosti za neželene učinke pri dojenčkih, je treba materam naročiti, naj v nobenem primeru ne dojijo, če jemljejo darunavir.

### Plodnost

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

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=2.613 preiskovancev, z izkušnjami s protiretrovirusno terapijo, ki so se začeli zdraviti z darunavirjem/ritonavirjem 600/100 mg dvakrat na dan) se je pri 51,3% preiskovancev pojavil najmanj en neželen učinek. Celokupni povprečni čas zdravljenja je bil 95,3 tednov. V kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o driski, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, sindrom obnove imunskega odgovora, trombocitopenija, osteonekroza, driska, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi

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

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Neželeni učinki kombinacije darunavir/ritonavir opaženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila*

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

pogosti	nespečnost
občasni	depresija, dezorientacija, tesnoba, motnje spanja, nenavadne sanje, nočne more, zmanjšan libido
redki	stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje, nemir
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, periferna nevropatija, omotica
občasni	letargija, parestezija, hipestezija, disgevizija, motnje pozornosti, motnje spomina, somnolenca
redki	sinkopa, konvulzije, agevizija, motnje spalnega ritma
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	konjunktivalna hiperemija, suho oko
redki	motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtočlavičica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitanje
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, rdečica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja, kašelj, epistaksa, draženje grla
redki	rinoreja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	driska
pogosti	bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, povišanje amilaze v krvi, dispepsija, napihnjen trebuh, flatulenca
občasni	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, aftozni stomatitis, siljenje na bruhanje, suha usta, napetost v trebuhu, zaprtje, povišane lipaze, spahovanje, disestezija v ustih,
redki	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe ustnice, obložen jezik
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	

pogosti	povišanje koncentracije alanin-aminotransferaze
občasni	hepatitis, citolitični hepatitis, jetrna steatoza, hepatomegalija, povišana koncentracija transaminaz, povišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze, povišana koncentracija bilirubina v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija gama-glutamilttransferaze
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj (vključno z makuloznim, makulopapuloznim, papuloznim, eritematoznim in pruritičnim izpuščajem), pruritus
občasni	angioedem, generaliziran izpuščaj, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, nočno znojenje, alopecija, akne, suha koža, obarvanje nohtov
redki	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, razjede na koži, kseroderma
neznana	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantemska pustuloza
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, osteonekroza, mišični krči, šibkost mišic, artralgiya, bolečine v udih, osteoporoza, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaza, povišan kreatinin v krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nikturija, polakisurija
redki	zmanjšan ledvični očistek kreatinina
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	astenija, izčrpanost
občasni	pireksija, bolečine v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje, občutek vročine, razdražljivost, bolečina
redki	mrzlica, nenavadno počutje, kseroza

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Izpuščaj*

V kliničnih preskušanjih se je pojavljal izpuščaj, ki je bil blage do zmerne jakosti. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel. V primeru resnih kožnih reakcij glejte opozorila v poglavju 4.4.

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

### *Presnovni parametri*

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

### *Mišično-skeletni neželeni učinki*

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

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

### *Sindrom obnove imunskega odgovora*

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

### *Krvavitve pri hemofilikih*

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

## Pediatrična populacija

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

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



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

#### Druge posebne populacije

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

Med 1.968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja), kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3.200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1.600 mg darunavirja v tabletah, v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje darunavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja darunavirja sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker je darunavir v velikem odstotku vezan na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino učinkovine.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških

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

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

### Odpornost

*In vitro* selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcijirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcijirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

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

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

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

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

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

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=296	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan N=298
Celokupno št. viroloških odpovedi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih nikoli ni bilo odziva	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Število virološko neuspešnih bolnikov in genotipi pred in po zdravljenju; razvoj mutacij <sup>b</sup> ob zaključku preskušanja, n/N				

primarne (velike) PI mutacije PI RAMi	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42	6/28 10/28
Število virološko neuspešnih bolnikov in fenotipi pred in po zdravljenju, ki kažejo izgubo občutljivosti na PI ob zaključku v primerjavi z začetkom preskušanja, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritem, na osnovi HIV-1 RNK < 50 kopij/mL, razen za preskušanje TITAN (HIV-1 RNK < 400 kopij/mL)

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

#### Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 3.309 kliničnih izolatov, odpornih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in/ali tipranavir, kar pomeni, da virusi, odporni za večino zaviralcev proteaz, ostanejo občutljivi za darunavir.

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

#### Klinični izidi

##### Odrasli bolniki

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

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

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

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

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

TITAN
-------

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

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

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

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

Po 48 tednih zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem so primerljivost virološkega odziva, ki je določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 400 kopij/mL in < 50 kopij, dokazali (pri predhodno določeni 12% meji primerljivosti) tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT – *intention-to-treat*), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila skladno s protokolom (OP – *on protocol*) populacijo bolnikov. Te rezultate je potrdila analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju TITAN.

< 50 kopij/mL HIV-1 RNK je imelo 60,4% bolnikov v kraku študije z darunavirjem/ritonavirjem, v primerjavi s 55,2% v kraku študije z zdravilom lopinavir/ritonavir [razlika: 5,2%, 95 IZ (-2,8;13,1)].

**ODIN** je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan z režimom darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1.000 kopij/mL.

Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali OBR z  $\geq 2$  NRTIjema.

ODIN			
Izidi	darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR N=296	Razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/mL <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Z začetno konc. HIV- 1 RNK (kopij/mL)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 <sup>6</sup> /L)			
$\geq 100$	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S pod-tipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
ostali <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)
---	-----	-----	---------------------------

- <sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.
- <sup>b</sup> Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.
- <sup>c</sup> Pod-tipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF in CRF06\_CPX
- <sup>d</sup> razlika povprečnih vrednosti
- <sup>e</sup> Pripis zadnje izmerjene vrednosti (*last observation carried forward imputation*)

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

Režima darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki imajo izkušnje z ART ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več mutacijami, DRV-RAM ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/mL ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10<sup>6</sup>/L (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

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

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

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

- <sup>a</sup> Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.
- <sup>b</sup> Pripisano: prenos zadnjega opažanja.
- <sup>c</sup> 95% intervali zaupanja.

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

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

*Začetni genotip ali fenotip in virološki izid*

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

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

odziv (HIV-1 RNK < 50 kopij/mL v 24. tednu) %, n/N	Št. mutacij ob začetku zdravljenja <sup>a</sup>				DRV FC ob začetku zdravljenja <sup>b</sup>			
	vsi razponi	0-2	3	≥ 4	vsi razponi	≤ 10	10-40	> 40
vsi bolniki	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
bolniki, ki še niso/niso prvič jemali ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
bolniki, ki so prvič jemali ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

<sup>b</sup> spremembe EC<sub>50</sub>

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

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

Pediatrični bolniki

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

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

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

odmerek ritonavirja.

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

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

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

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

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

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

Bolniki s telesno maso 10 kg do < 15 kg so prejeli darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrat na dan, bolniki s telesno maso 15 kg do < 20 kg pa darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrat na dan. Po 48 tednih so potrdili virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov, s potrjeno plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri 16 pediatričnih bolnikih s telesno maso 15 kg do < 20 kg in pri 5 pediatričnih bolnikih s telesno maso 10 kg do < 15 kg pri režimu zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem v kombinaciji drugimi protiretrovirusnimi zdravili (za priporočila za odmerjanje glede na telesno maso glejte poglavje 4.2).

ARIEL		
<i>Izidi v 48. tednu</i>	darunavir/ritonavir	
	10 kg do < 15 kg n=5	15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNK < 50 kopij/mL <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	4	4
Št celic CD4+ povprečna sprememba glede na začetne vrednosti <sup>b</sup>	16	241

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

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

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

*Nosečnost in obdobje po porodu*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z osnovno shemo so ocenjevali v kliničnem preskušanju pri 36 nosečnicah (18 v vsaki skupini) med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu. Virološki odziv se je v obeh študijskih skupinah ohranil ves čas zdravljenja. Pri nobenem novorojencu od 31 preiskovank, ki so prejemale protiretrovirusno zdravljenje vse do poroda, ni prišlo do prenosa z matere na otroka.

Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom zdravil darunavir/ritonavir pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti darunavirja pri sočasni uporabi z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami  $\alpha_1$ -kislega glikoproteina (AAG –  *$\alpha_1$ -acid glycoprotein*) pri bolnikih okuženih s HIV-1, kar je povzročilo večjo vezavo darunavirja na plazemski AAG in zato večje plazemske koncentracije.

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

### Absorpcija

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

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

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

### Porazdelitev

Darunavir je v približno 95 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski  $\alpha_1$ -kislil glikoprotein.

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

### Biotransformacija

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

### Izločanje

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



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

### Posebne skupine bolnikov

#### *Pediatrična populacija*

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

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 12 pediatričnih bolnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ki še niso bili zdravljeni z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan. Zato se lahko enako enkrat dnevno odmerjanje uporabi pri mladostnikih, starih 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg, z izkušnjami z zdravljenjem, ki nimajo z DRV-RAM\* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100.000 kopij/mL in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/L$  (glejte poglavje 4.2).

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

Farmakokinetika darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem enkrat na dan pri 10 pediatričnih bolnikih, starih 3 do < 6 let in s telesno maso najmanj 14 kg do < 20 kg, ki so se že zdravili z ART, je pokazala, da jemanje darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan vodi v izpostavljenost darunavirju, ki je primerljiva izpostavljenosti, doseženi pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 800/100 mg darunavirja/ritonavirja enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetični model in posnemanje izpostavljenosti darunavirju pri pediatričnih bolnikih starih 3 do < 18 let sta potrdila izpostavljenost darunavirju, opaženo v kliničnih preskušanjih in na osnovi telesne mase določila odmerjanje darunavirja/ritonavirja enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 15 kg, ki še nimajo ali pa že imajo izkušnje ART in so brez z DRV-RAM\* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100.000 kopij/ml in število CD4+ celic  $\geq 100$  celic  $\times 10^6/l$  (glejte poglavje 4.2).

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

#### *Starostniki*

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

#### *Spol*

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

#### *Okvara ledvic*

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s  $^{14}C$  označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7 % danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni

obliki.

Čeprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, pa je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 mL/min, n=20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

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

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

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

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 600/100 mg dvakrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=12) <sup>a</sup>	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=12)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/mL	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/mL	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C <sub>min</sub> , ng/mL <sup>b</sup>	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

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

<b>Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>Farmakokinetika celokupnega darunavirja</b> (povprečna vrednost ± SD)	<b>Drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=17)	<b>Tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=15)	<b>Obdobje po porodu (6-12 tednov)</b> (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/mL	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704

AUC <sub>24h</sub> , ng.h/mL	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/mL <sup>a</sup>	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

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

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

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih teles in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1.000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti (AUC - 0,5-kratnik) pod vrednostmi pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred- in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred dojenjem, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so izkazovali vznemirjenje ob 15. dnevu laktacije in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejemale darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost, s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je

bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerke 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerki) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerki) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

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

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104 tedne so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1.000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče aplikacije darunavirja pri podganah so povzročile indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4- in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7 in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Notranja faza

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K30  
krospovidon  
koloidni brezvodni silicijev dioksid

#### Zunanja faza

magnezijev stearat

#### Obloga tablete

*Darunavir Accord 75 mg, 150 mg filmsko obložene tablete*

Sestavine obloge (bela):

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogoli  
smukec

*Darunavir Accord 300 mg, 600 mg filmsko obložene tablete*

Sestavine obloge (oranžna-1):

polivinilalkohol

makrogoli

titanov dioksid (E171)

smukec

sončno rumeno FCF (E110)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Kartonska škatla, ki vsebuje belo, neprosojno plastenko iz polietilena visoke gostote opremljeno z za otroke varno polipropilensko (PP) navojno zaporko in indukcijsko zaporo, in navodilo za uporabo.

Velikosti pakiranja:

Darunavir Accord 75 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka s 480 tabletami.

Darunavir Accord 150 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka z 240 tabletami.

Darunavir Accord 300 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka s 120 tabletami.

Darunavir Accord 600 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka s 60 tabletami.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, Warszawa, Mazowieckie, 02-677

Poljska

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

H/19/02638/001-003,005

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

Datum prve odobritve: 26. 9. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28. 8. 2019