

1. IME ZDRAVILA

Darunavir Accord 400 mg filmsko obložene tablete

Darunavir Accord 800 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Darunavir Accord 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,2496 mg aluminijevega barvila Sončno Rumeno FCF (E110).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75,94 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 55,55 mg propilenglikola (E1520).

Darunavir Accord 800 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki propilenglikola).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 151,88 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 111,1 mg propilenglikola (E1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Darunavir Accord 400 mg

Svetlooranžna ovalna tableta z vtisnjeno oznako "400" na eni strani z dimenzijami: dolžina: $18,2 \pm 0,2$ mm, širina: $9,2 \pm 0,2$ mm in debelina: $5,7 \pm 0,4$ mm.

Darunavir Accord 800 mg

Temnordeča ovalna tableta z vtisnjeno oznako "800" na eni strani z dimenzijami: dolžina: $21,4 \pm 0,2$ mm, širina: $10,8 \pm 0,2$ mm in debelina: $8,0 \pm 0,4$ 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 imunske pomanjkljivosti (HIV-1 – *human immunodeficiency virus*).

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

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

- ki nimajo izkušenj s protiretrovirusnim zdravljenjem (ART – *antiretroviral treatment*) (glejte poglavje 4.2).
- z izkušnjami z ART, ki nimajo z rezistenco za darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM – *darunavir resistance-associated mutations*) in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100.000 kopij/mL in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/L$. Pri odločanju za uvedbo zdravljenja z zdravilom Darunavir Accord pri bolnikih z izkušnjami z ART je treba upoštevati rezultate

testiranja genotipa (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Zdravilo Darunavir Accord je treba vedno dajati peroralno skupaj s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja kot zdravilnima učinkovinama 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 kobicistat ali ritonavir. Kobicistat ni indiciran za uporabo dvakrat na dan ali za uporabo pri pediatrični populaciji.

Darunavir je lahko na voljo tudi v obliki peroralne suspenzije in se uporablja pri bolnikih, ki tablet darunavirja ne morejo pogoltniti.

Odrasli bolniki, ki še nimajo izkušenj z ART

Priporočeni režim odmerjanja zdravila Darunavir Accord je 800 mg enkrat na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Darunavir Accord 400 mg ali 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg pri režimu jemanja enkrat na dan.

Odrasli bolniki, ki imajo izkušnje z ART

Priporočena sta režima odmerjanja:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo z DRV-RAM*, in imajo v plazmi < 100.000 kopij/ml HIV-1 RNK in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/L$ (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja na dan, skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan ali s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Darunavir Accord 400 mg in 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg pri režimu jemanja enkrat na dan.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje 600 mg darunavirja dvakrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, s hrano. Glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg tablete.

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

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

Priporočeno je odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Odmerka kobicistata za uporabo z darunavirjem pri otrocih, mlajših od 18 let niso določili.

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

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

Priporočeno je odmerjanje:

- pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM*, in imajo v plazmi < 100.000 kopij/mL HIV-1 RNK in število CD4+ celic ≥ 100 celic $\times 10^6/L$ (glejte poglavje 4.1), lahko uporabljate odmerjanje 800 mg darunavirja enkrat na dan, skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano. Darunavir Accord 400 mg ali 800 mg tablete lahko uporabljate samo za doseganje odmerka 800 mg pri režimu jemanja enkrat na dan.
- Pri vseh drugih bolnikih z izkušnjami z ART ali pri bolnikih, pri katerih ni rezultatov testiranja genotipa je priporočeno odmerjanje opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za darunavir

75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg tablete.

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

Navodilo v primeru izpuščenega odmerka

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

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

Posebne populacije bolnikov

Starejši

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

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravil darunavir/ritonavir ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, kobicistata niso preučevali, zato priporočil za uporabo zdravil darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati.

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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

Pri bolnikih z izkušnjami z ART, ki nimajo DRV-RAM* in imajo plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 100.000 kopij/mL in število celic CD4+ ≥ 100 celic x 10⁶ /L, se lahko daje 800 mg odmerka enkrat na dan skupaj s 100 mg ritonavirja enkrat na dan, s hrano.

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

Navodila za odmerjanje pri otrocih so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravila za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg tablete.

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

Nosečnost in obdobje po porodu

Med nosečnostjo in v obdobju po porodu prilagajanje odmerka 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).

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

Način uporabe

Bolnike je treba poučiti, da najkasneje v 30 minutah po obroku vzamejo zdravilo Darunavir Accord skupaj s kobicistatom ali 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).

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

Darunavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom:

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

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

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

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

Darunavir 400 mg, 800 mg se mora vedno uporabljati peroralno s farmakokinetičnima ojačevalcema, s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Darunavir Accord morate prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat oziroma ritonavir.

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

Darunavir se veže predvsem na plazemski α_1 -kislil glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenost vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na α -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 ≥ 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 ≥ 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).

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

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 režime kombinacije darunavir/ritonavir + raltegravir se je izpuščaj pojavljal pogosteje, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinacijo darunavir/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez 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 zdravil darunavir/ritonavir (n=3.063) se je hepatitis pojavil pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje darunavir/ritonavir. Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C, upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

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

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

Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

5.2). Kobicistata niso preučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato priporočil za uporabo kombinacije darunavir/kobicistat pri teh bolnikih ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

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

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

Bolniki s hemofilijo

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

Telesna masa in presnovni parametri

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

Osteonekroza

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

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, 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 opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome okužbe je treba ovrednotiti in če je potrebno, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z darunavirjem in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov herpes simplex in herpes zoster.

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Farmakokinetični ojačevalec in sočasna zdravila

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

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

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

Darunavir Accord 400 mg tablete vsebujejo aluminijevo barvilo Sončno Rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko redno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Darunavir Accord 400 mg, 800 mg tablete vsebujejo propilenglikol (E1520).

Darunavir Accord 400 mg tablete vsebujejo 55,55 mg propilenglikola (E1520) v eni filmsko obloženi tableti. Sočasno jemanje kateregakoli substrata alkohol-dehidrogenaze lahko povzroči hude neželene učinke pri novorojenčkih.

Darunavir Accord 800 mg tablete vsebujejo 111,1 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

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

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

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

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

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

Darunavir in kobicistat se presnavljata s CYP3A in sočasna uporaba z induktorji CYP3A lahko povzroči, da je izpostavljenost darunavirju v plazmi nižja od terapevtske. Darunavir, okrepljen s kobicistatom, je bolj občutljiv na indukcijo s CYP3A od darunavirja, okrepljenega z ritonavirjem: sočasna uporaba

učinkovin darunavir/kobicistat z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A (npr. šentjanževka, rifampicin, karbamazipin, fenobarbital in fenitoin), je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba učinkovin darunavir/kobicistat s šibkimi do zmernimi induktorji CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, boceprevir, flutikazon in bosentan) ni priporočljiva (glejte spodnjo preglednico interakcij).

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

Zdravila na katera lahko vpliva darunavir, okrepljen z ritonavirjem

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

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

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

Klinična študija v kateri so uporabljali mešanico 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, 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, ritonavirja in zdravil, 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-glikoproteina, OATP1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba s substrati teh prenašalcev lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh učinkovin (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini in bosentan; glejte spodnjo preglednico interakcij).

Učinkovine na katere lahko vpliva darunavir, okrepljenim s kobicistatom

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

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

Preglednica medsebojnih delovanj z drugimi zdravili

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Številne interakcijske študije (označene z [#] v spodnji preglednici) so bile izvedene pri odmerkih darunavirja, ki so bili nižji od priporočenega ali z različnimi režimi odmerjanja (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje). Zato so lahko učinki sočasne uporabe zdravil podcenjeni in je potrebno spremljanje

varnosti zdravila.

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

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

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

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

MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Geometrična povprečna sprememba (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV		
Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze		
dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * *medštudijska primerjava s predhodnimi farmakokinetičnimi podatki	Okrepljen darunavir in dolutegravir 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 okrepljenega darunavirja in raltegravirja se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
NRTI		
didanozin 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC \downarrow 9% didanozin C_{min} ND didanozin C_{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Kombinacija okrepljenega darunavirja in didanozina se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Didanozin je treba jemati na tešče, zato ga je potrebno zaužiti 1 uro pred ali 2 uri po odmerjanju okrepljenega darunavirja in hrane.
dizoproksiltenofovir 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC \uparrow 22% tenofovir C_{min} \uparrow 37% tenofovir C_{max} \uparrow 24% #darunavir AUC \uparrow 21%	Kadar se okrepljen darunavir uporablja v kombinaciji z dizoproksiltenofovirjem, še

	<p>#darunavir C_{min} ↑ 24%</p> <p>#darunavir C_{max} ↑ 16%</p> <p>(↑ koncentracij tenofovirja zaradi učinka na MDR-1 transport v ledvičnih tubulih)</p>	<p>posebej pri bolnikih s sistemsko ali ledvično boleznijo, ali pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila, bo morda potrebno spremljanje ledvične funkcije.</p> <p>Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka tenofovirja, glejte poglavje 4.4.</p>
emtricitabin/tenofovir alafenamid	tenofovir alafenamid ↔ tenofovir ↑	Priporočeni odmerek kombinacije emtricitabin/tenofovir alafenamid je 200/10 mg enkrat na dan, kadar ga uporabljamo z okrepljenim darunavirjem.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Niso preučevali. Zaradi različnih poti izločanja ostalih NRTI (zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice in abakavirja, ki se ne presnavlja preko CYP450, ni pričakovati medsebojnih delovanj med temi zdravili in okrepljenim darunavirjem.	Okrepljen darunavir in navedene NRTI se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Darunavir v kombinaciji s kobicistatom zmanjša očistek kreatinina. Če očistek kreatinina uporabljate za prilagajanje odmerka emtricitabina ali lamivudina, glejte poglavje 4.4.
<i>Ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – Non-nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors)</i>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan	<p>efavirenz AUC ↑ 21%</p> <p>efavirenz C_{min} ↑ 17%</p> <p>efavirenz C_{max} ↑ 15%</p> <p>#darunavir AUC ↓ 13%</p> <p>#darunavir C_{min} ↓ 31%</p> <p>#darunavir C_{max} ↓ 15%</p> <p>(↑ efavirenz zaradi zaviranja CYP3A) (↓ darunavir zaradi indukcije CYP3A)</p>	<p>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.</p> <p>Pri uporabi kombinacije zdravil efavirenz in darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan se C_{min} darunavirja lahko zniža pod optimalno vrednost. Če je potrebno kombinirati efavirenz in darunavir/ritonavir, je treba uporabljati režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).</p>

etravirin 100 mg dvakrat na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir se skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja in z 200 mg etravirina dvakrat na dan lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
nevirapin 200 mg dvakrat na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #koncentracije darunavirja so bile skladne s starejšimi podatki. (↑ koncentracije nevirapina zaradi zaviranja CYP3A)	Darunavir z majhnim odmerkom ritonavirja lahko kombinirate z nevirapinom brez prilagajanja odmerkov. Sočasna uporaba z darunavirjem in kobicistatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
rilpivirin 150 mg enkrat na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Okrepljen darunavir lahko uporabljate z rilpivirinom brez prilagajanja odmerkov.
Zaviralci proteaze (PI – protease inhibitors) - brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja¹		
atazanavir 300 mg enkrat na dan	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ atazanavir: primerjava jemanja učinkovin atazanavir/ritonavir 300/100 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.	Kombinacijo atazanavirja in darunavirja z majhnim odmerkom ritonavirja lahko uporabljamo brez prilagajanja odmerkov. Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

<p>indinavir 800 mg dvakrat na dan</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 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>Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p>sakvinavir 1.000 mg dvakrat na dan</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir AUC ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 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>Kombinacija darunavir/kobicistat se ne sme uporabljati skupaj z protiretrovirusnimi učinkovinami, ki zahtevajo farmakokinetično okrepitev s sočasnim jemanjem zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).</p>
<p>Zaviralci proteaze (PI) - z ritonavirjem v majhnem odmerku[†]</p>		
<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan</p> <p>lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrat na dan</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%[‡] darunavir C_{min} ↓ 51%[‡] darunavir C_{max} ↓ 21%[‡]</p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% [‡] na osnovi vrednosti, ki niso bile normalizirane z odmerkom</p>	<p>Ustrezne koncentracije kombinacije niso bile dosežene, ker se je izpostavljenost (AUC) darunavirju zmanjšala za 40%. Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije zdravil lopinavir/ritonavir kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>

ANTAGONISTI CCR5		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C_{min} ND maravirok C_{max} ↑ 129% koncentracije darunavirja in ritonavirja so bile primerljive s podatki iz starejših preskušanj.	Pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem naj bo odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α_1		
alfuzosin	Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja z alfuzosinom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANESTETIKI		
alfentanil	Niso preučevali. Presnova alfentanila poteka preko CYP3A in jo lahko zavira okrepljen darunavir.	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda potrebno zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnike je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.
ANTIARITMIKI/ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zvišuje plazemsko koncentracijo navedenih antiaritmikov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost, priporočljivo pa je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če so na voljo.
amjodaron bepriidil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin		Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z amjodaronom, bepriidilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin enkratni odmerek 0,4 mg	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C_{min} ND digoksin C_{max} ↑ 29% (↑ koncentracije digoksina verjetno zaradi zaviranja P-gp)	Zaradi majhne terapevtske širine digoksina, se priporoča, da bolniki, ki sočasno prejemajo okrepljen darunavir, na začetku prejemajo najnižji možni odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba previdno titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
ANTIBIOTIKI		

klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	klaritromicin AUC ↑ 57% klaritromicin C _{min} ↑ 174% klaritromicin C _{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% Pri kombiniranju s kombinacijo darunavirj/ritonavir koncentracije 14-hidroksi-klaritromicina niso bile zaznavne. (↑ koncentracij klaritromicina zaradi zaviranja CYP3A in verjetno tudi P-gp)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost. Za priporočila za odmerjanje klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
ANTIKOAGULANTI/ ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
apiksaban edoksaban rivaroksiban	Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antikoagulanti lahko zviša njihove koncentracije, kar lahko poveča tveganje za krvavitve. (zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in navedenih antikoagulantov ni priporočljiva.
dabigatran ticagrelor	Niso preučevali. Sočasna uporaba z okrepljenim darunavirjem lahko povzroči znatno povečanje izpostavljenosti dabigatranu ali ticagrelorju.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z dabigatranom ali ticagrelorjem 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. Sočasno dajanje z okrepljenim darunavirjem lahko vpliva na koncentracije varfarina.	Ob sočasni uporabi varfarina in okrepljenega darunavirja se priporoča spremljanje vrednosti mednarodno normaliziranega razmerja (INR – <i>International Normalised Ratio</i>).
ANTIEPILEPTIKI		
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. Uporaba teh učinkovin s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>karbamazepin 200 mg dvakrat na dan</p>	<p>karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C_{min} ↑ 54% karbamazepin C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Prilagajanje odmerkov kombinacije darunavir/ritonavir ni priporočljivo. Če je potrebna sočasna uporaba kombinacije darunavir/ritonavir in karbamazepina, je treba bolnike spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina je treba spremljati in prilagajati odmerek, da dosežete ustrezen odziv. Na podlagi ugotovitev bo v prisotnosti kombinacije darunavir/ritonavirj morda potrebno odmerke karbamazepina zmanjšati za 25% do 50%.</p> <p>Uporaba karbamazepina s kombinacijo darunavir/kobicistat je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>klonazepam</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba okrepljenega zdravila darunavir s klonazepamom lahko zviša koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.</p>
<p>ANTIDEPRESIVI</p>		

<p>paroksetin 20 mg enkrat na dan</p> <p>sertralin 50 mg enkrat na dan</p>	<p>paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C_{min} ↓ 37% paroksetin C_{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔</p> <p>V nasprotju s podatki za kombinacijo darunavir/ritonavir, lahko kombinacija darunavir/kobicistat zviša plazemske koncentracije navedenih antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi antidepresivov in okrepljenega darunavirja se priporoča titracija odmerka antidepresiva na podlagi klinične ocene učinka antidepresiva. Pri bolnikih na stabilnem odmerku teh antidepresivov, ki začenjajo zdravljenje z okrepljenim darunavirjem, je treba spremljati učinek zdravljenja z antidepresivom.</p>
<p>amitriptilin dezipramin imipramin nortiptilin trazodon</p>	<p>Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z navedenimi antidepresivi lahko zviša njihove koncentracije. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)</p>	<p>Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerke antidepresiva.</p>
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
<p>metformin</p>	<p>Niso preučevali. Po teoretični presoji se pri sočasni uporabi darunavirja s kobicistatom pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij metformina. (zaviranje MATE1)</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo darunavir sočasno s kobicistatom, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagoditev odmerka metformina.</p> <p>(ne velja za uporabo darunavirja skupaj z ritonavirjem)</p>
ANTIEMETIKI		
<p>domperidon</p>	<p>Niso preučevali.</p>	<p>Sočasna uporaba domperidona z okrepljenim darunavirjem je kontraindicirana.</p>
ANTIMIKOTIKI		

vorikonazol	Niso preučevali. Ritonavir, lahko zniža plazemske koncentracije vorikonazola. (indukcija encimov CYP450) Sočasna uporaba darunavirja in kobicistata lahko zviša ali zniža koncentracije vorikonazola. (zaviranje CYP450)	Vorikonazola se ne sme sočasno uporabljati z okrepljenim darunavirjem, razen, če ocena razmerja med koristmi in tveganjem in upravičuje uporabo vorikonazola.
flukonazol izavukonazol itakonazol posakonazol	Niso preučevali. Okrepljen darunavir lahko zviša plazemske koncentracije antimikotika in posakonazol, izavukonazol, itakonazol ali flukonazol lahko zvišata koncentracije darunavirja. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Potrebna je previdnost in priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Kadar je potrebna sočasna uporaba teh učinkovin, dnevni odmerek itakonazola ne sme preseči 200 mg.
klotrimazol	Niso preučevali. Sočasna sistemska uporaba klotrimazola in okrepljenega darunavirja lahko zviša plazemske koncentracije darunavirja in/ali klotrimazola. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela)	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
kolhicin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi kolhicina in okrepljenega darunavirja se lahko zveča izpostavljenost kolhicinu. (zaviranje CYP3A in/ali P-gp)	Če bolniki z normalno ledvično ali jetrno funkcijo potrebujejo zdravljenje z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje z njim. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je kombinacija kolhicina in okrepljenega darunavirja kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
ANTIMALARIKI		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob uri 0, 8, 24, 36, 48, in 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihidroartemisinin AUC ↓ 18% dihidroartemisinin C _{min} ↔ dihidroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinacija okrepljenega darunavirja in učinkovin artemeter/lumefantrin se lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu, pri tej kombinaciji potrebna previdnost.
UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBAKTERIJAM		

<p>rifampicin rifapentin</p>	<p>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 pogostnosti jetrnih neželenih učinkov, povezanih z rifampicinom.</p>	<p>Kombinacija rifapentina in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva.</p> <p>Kombinacija rifampicina in okrepljenega darunavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
<p>rifabutin 150 mg enkrat vsak drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min} ** ↑ ND rifabutin C_{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** vsota aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki)</p> <p>Preskušanje medsebojnih delovanj je pokazalo primerljivo sistemsko izpostavljenost rifabutinu pri zdravljenju samo s 300 mg rifabutina enkrat na dan in pri zdravljenju s 150 mg rifabutina vsak drugi dan v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan). Dnevna izpostavljenost aktivnemu presnovku 25-O-deacetylrifabutinu je bila zvečana približno 10-krat. Tudi AUC vsote aktivnih frakcij rifabutina (učinkovina + 25-O-deacetyl presnovki) je bila zvečana 1,6-krat, C_{max} pa je ostal primerljiv.</p> <p>Podatkov o primerjavi z referenčnim odmerkom 150 mg enkrat na dan ni.</p> <p>Rifabutin je induktor in substrat encimov CYP3A. Pri sočasni uporabi darunavirja s 100 mg ritonavirja in rifabutina (150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) so opazili zvečanje sistemske izpostavljenosti darunavirju.</p>	<p>Pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo darunavirja in ritonavirja, je priporočljivo zmanjšanje običajnega odmerka 300 mg/dan rifabutina za 75% (to je 150 mg rifabutina enkrat vsak drugi dan) in povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. V primeru neželenih učinkov je treba pretehtati možnost dodatnega zmanjšanja pogostnosti odmerjanja rifabutina in/ali spremljanje koncentracije rifabutina.</p> <p>Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba je upoštevati uradne smernice.</p> <p>Glede na varnostni profil kombinacije darunavir/ritonavir, zvečanje izpostavljenosti darunavirju v prisotnosti ritonavirja ne zahteva zmanjšanja odmerka darunavirja/ritonavirja.</p> <p>Na osnovi podatkov, pridobljenih s farmakokinetičnim modeliranjem, je 75% zmanjšanje odmerka priporočljivo tudi, če bolniki prejemaajo rifabutin v odmerkih različnih od 300 mg/dan.</p> <p>Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in rifabutinom ni priporočljiva.</p>
<p>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE</p>		

<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus irinotekan</p>	<p>Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih zdravil proti raku. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Koncentracije teh zdravil se lahko pri sočasnem dajanju z okrepljenim darunavirjem zvišajo, kar lahko zveča možnost za neželene učinke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil. Pri kombiniranju teh zdravil proti raku z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva.</p>
---	--	---

ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
kvetiapin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko zveča s kvetiapihom povezano toksičnost. Zvišana koncentracija kvetiapina lahko povzroči komo (glejte poglavje 4.3).
perfenazin risperidon tioridazin	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije teh antipsihotikov. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)	Pri sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem bo morda treba zmanjšati odmerke teh zdravil.
lurazidon pimozid sertindol		Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lurazidonom, s pimozidom ali sertindolom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
karvedilol metoprolol timolol	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. (zaviranje CYP2D6)	Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Niso preučevali. Pričakovati je, da okrepljen darunavir zviša plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Kadar ta zdravila uporabljate skupaj z okrepljenim darunavirjem, je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih neželenih učinkov.

KORTIKOSTEROIDI		
<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 okrepljenega darunavirja 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. 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 (sistemski oblika)</p>	<p>Niso preučevali. Sistemsko dani deksametazon lahko zniža plazemske koncentracije darunavirja. (induciranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi sistemsko danega deksametazona in okrepljenega darunavirja je potrebna previdnost.</p>
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
<p>bosentan</p>	<p>Niso preučevali. Sočasna uporaba bosentana in okrepljenega darunavirja lahko zviša plazemske koncentracije bosentana. Bosentan pričakovano zniža plazemske koncentracije darunavirja in/ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP3A)</p>	<p>Ob sočasni uporabi z darunavirjem in majhnim odmerkom ritonavirja je treba spremljati kako bolnik prenaša bosentan.</p> <p>Sočasna uporaba darunavirja s kobicistatom in bosentanom ni priporočljiva.</p>
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C		
<p><i>Zaviralci serinske proteaze NS3 4A</i></p>		

elbasvir/grazoprevir	Okrepljen darunavir lahko zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje CYP3A in OATP1B)	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in kombinacije zdravil elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{min} ↓ 35% boceprevir C _{max} ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{min} ↓ 59% darunavir C _{max} ↓ 36%	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in boceprevirja ni priporočljiva.
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 _{min} ↑ 358% simeprevir C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C _{min} ↑ 31% darunavir C _{max} ↔ Odmerek simeprevirja v tej interakcijski študiji je bil 50 mg ob sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/ritonavir, v primerjavi s skupino, ki je uporabila samo 150 mg simeprevirja.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in simeprevirja ni priporočljiva.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niso preučevali. Lahko pričakujemo znižanje plazemskih koncentracij darunavirja ali njegovih farmakokinetičnih ojačevalcev. (induciranje CYP450)	Med jemanjem okrepljenega darunavirja se ne sme uporabljati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) (glejte poglavje 4.3). Če bolnik šentjanževko že uporablja, je treba prekiniti njeno jemanje in, če je mogoče, preveriti virusno breme. Po prekinitvi uporabe šentjanževke se lahko izpostavljenost darunavirju (in tudi ritonavirju) zveča. Učinek indukcije encimov je lahko prisoten še vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko.
ZAVIRALCI HMG-COA REDUKTAZE		

lovastatin simvastatin	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi okrepljenega darunavirja lahko pričakujemo izrazito zvečanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina. (zaviranje CYP3A)	Zvišanje plazemskih koncentracij lovastatina in simvastatina lahko povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja z lovastatinom in simvastatinom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4-krat atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10-krat atorvastatin C _{max} ↑ ≈2-krat # darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω z darunavirjem/kobicistatom 800/150 mg	Če želite uporabljati atorvastatin in okrepljen darunavir, je priporočljivo začeti z odmerkom atorvastatina 10 mg enkrat na dan. Glede na klinični odziv bolnika lahko odmere atorvastatina postopoma zvečate.
pravastatin enkratni odmerek 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] Pri nekaterih preiskovancih je prišlo do največ 5-kratnega zvečanja izpostavljenosti pravastatinu.	Če je potrebna sočasna uporaba pravastatina in okrepljenega darunavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom pravastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
rosuvastatin 10 mg enkrat na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatin C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} ¶¶ na osnovi objavljenih podatkov z darunavirjem/ritonavirjem rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] z darunavirjem/kobicistatom 800/150 mg	Če je potrebna sočasna uporaba rosuvastatina in okrepljenega darunavirja, je priporočljivo, da zdravljenje začnete z najnižjim možnim odmerkom rosuvastatina, ki ga nato, ob spremljanju varnosti, zvečujete do kliničnega učinka.
DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE		
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).
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H₂		
rانيتidin 150 mg dvakrat na dan	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Okrepljen darunavir lahko uporabljamo sočasno z antagonisti receptorjev H ₂ , brez prilagajanja odmerka.

IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Niso preučevali. Pričakovano je zvečanje izpostavljenosti navedenim imunosupresivom pri njihovi sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva.
everolimus		Sočasna uporaba everolimusa in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
salmeterol	Niso preučevali. Pri sočasni uporabi salmeterola in okrepljenega darunavirja lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij salmeterola.	Sočasna uporaba salmeterola in okrepljenega darunavirja ni priporočljiva. Sočasna uporaba s salmeterolom lahko zveča tveganje za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem QT intervala, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
OPIOIDI / ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV		
metadon odmerki 55 mg-150 mg enkrat na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Ravno nasprotno je pri sočasni uporabi s kombinacijo darunavir/kobicistat pričakovati zvečanje plazemskih koncentracij metadona (glejte SmPC kobicistata).	Ob uvedbi sočasnega zdravljenja z okrepljenim darunavirjem prilagajanje odmerka metadona ni potrebno. Pri dolgotrajnejši sočasni uporabi bo morda potrebno prilagoditi odmerek metadona. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, saj bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg enkrat na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Kliničnega pomena zvečanja farmakokinetičnih parametrov norbuprenofina niso ugotovili. Ob sočasni uporabi z okrepljenim darunavirjem verjetno ne bo treba prilagajati odmerkov buprenorfin. 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 okrepljenega darunavirja in teh analgetikov je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ESTROGENSKI HORMONSKI KONTRACIPTIVI		

<p>drospirenon etinilestradiol (3 mg/0.02 mg enkrat na dan)</p> <p>etinilestradiol noretindron 35 µg/1 mg enkrat na dan</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 58%[€] drospirenon C_{min} ND[€] drospirenon C_{max} ↑ 15%[€] etinilestradiol AUC ↓ 30%[€] etinilestradiol C_{min} ND[€] etinilestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] z darunavirjem/kobicistatom</p> <p>etinilestradiol AUC ↓^β 44% etinilestradiol C_{min}^β ↓ 62% etinilestradiol C_{max}^β ↓ 32% noretindron AUC^β ↓ 14% noretindron C_{min} ↓^β 30% noretindron C_{max} ↔^β ^β z darunavirjem/ritonavirjem</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila darunavir z zdravili, ki vsebujejo drospirenon je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.</p> <p>Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in okrepljenega darunavirja je priporočljiva uporaba alternativnih ali dodatnih kontracepcijskih metod. Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.</p>
ANTAGONISTI OPIOIDOV		
naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in naloksegola je kontraindicirana.
ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA (PDE-5)		
<p>Za zdravljenje motenj erekcije: avanafil sildenafil tadalafil vardeafil</p>	<p>V študiji medsebojnih delovanj[#] 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 okrepljenega darunavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 (za zdravljenje motenj erekcije) z okrepljenim darunavirjem je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba okrepljenega darunavirja s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo uporabiti sildenafil v enkratnem odmerku največ 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafil v enkratnem odmerku največ 10 mg v 72 urah.</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 okrepljenega darunavirja 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 okrepljenim darunavirjem niso ugotovili. Pri uporabi te kombinacije obstaja zvečana verjetnost za pojav s sildenafilom povezanih neželenih učinkov (vključno z motnjami vida, hipotenzijo, podaljšanim časom erekcije in sinkopo). Zato je sočasna uporaba okrepljenega darunavirja in sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba tadalafil (za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije) z okrepljenim darunavirjem ni priporočljiva.</p>
<p>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</p>		
<p>omeprazol 20 mg enkrat na dan</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Okrepljen darunavir lahko uporabljamo sočasno z zaviralci protonske črpalke, brez prilagajanja odmerka.</p>
<p>POMIRJEVALA/USPAVALA</p>		

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

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).

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se darunavir izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri visokih koncentracijah (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 s kobicistatom ali 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 s kobicistatom ali z majhnim odmerkom ritonavirja. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Med kliničnim preskušanjem zdravila (n=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 spontanah 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.

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

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

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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 (na 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	vrtoглаvica
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšan QT interval v elektrokardiogramu, tahikardija
redki	akutni miokardni infarkt, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija, 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, osteoporoz, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi
redki	mišično-skeletna okorelost, artritis, okorelost sklepov
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, nefrolitiaz, 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

Neželeni učinki kombinacije darunavir/kobicistat pri odraslih bolnikih

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

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

Med kliničnim razvojem raltegravirja pri bolnikih z izkušnjami s protiretrovirusnim zdravljenjem se je izpuščaj, ne glede na vzrok, pojavljal pogosteje pri shemi odmerjanja kombinacije darunavir/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 prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

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

Mišično-skeletni neželeni učinki

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

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

Sindrom obnove imunskega odgovora

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot 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 skupaj s kobicistatom ali 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 10⁻¹² M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi EC₅₀ 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 EC₅₀ od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC₅₀ 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). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virus, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšano občutljivost novih virusov na darunavir v izbranem poskusu ni mogoče pojasniti z razvojem proteaznih mutacij.

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

Povečevanje stopnje spremembe (FC – *fold change*) izhodiščne vrednosti EC₅₀ 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 zaviralcev proteaze HIV-1 in zmanjšanje občutljivosti za PI pri bolnikih z virološko odpovedjo v preskušanjih ARTEMIS, ODIN in TITAN.

	ARTEMIS 192. teden	ODIN 48. teden		TITAN 48. teden
	darunavir/ritonavir 800/100 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 ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Bolniki s ponovitvijo	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Bolniki, pri katerih	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

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

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

^b IAS-USA sezname

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

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

HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- ^a Virološki neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije₀ HIV-1 RNK za < 1 log₁₀ od izhodišča in ≥ 50 kopij/mL po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/mL s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNK na ≥ 400 kopij/mL ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNK za > 1 log₁₀ od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 400 kopij/mL pri zadnjem
- ^b po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)
- ^c v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

Navzkrižna odpornost

FC darunavirja je manj kot 10 za 90 % od 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. V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja, niso opazili nazkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze HIV.

Klinični izidi

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

Odrasli bolniki

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan skupaj s 150 mg kobicistata enkrat na dan, pri bolnikih brez izkušenj z ART in pri bolnikih z izkušnjami z ART

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

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

	GS-US-216-130
--	---------------

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

^a pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

^b vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (*last observation carried forward imputation*)

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

Dokazi o učinkovitosti darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (ARTEMIS), pri bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali kombinaciji darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 245 mg dizoprosiltenofovirata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

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

ARTEMIS						
	48. teden ^a			96. teden ^b		
izidi	darunavir/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg/ dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg /dan N=346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)

HIV-1 RNK < 50 kopij/mL ^c						
vsi bolniki	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
z začetno HIV- RNK < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
z začetno HIV- RNK ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
z začetnim št. CD4+ celic < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
z začetnim št. CD4+ celic ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana sprememba št. CD4+ celic glede na začetno vrednost (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

^a podatki na osnovi analiz po 48. tednu

^b podatki na osnovi analiz po 96. tednu

^c pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

^d na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

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

Po 48 tednih zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem so enakovrednost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/mL, pri v naprej določeni meji 12%), dokazali z analizo po 48. tednih tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT – *intent to treat*), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila, skladno s protokolom (OP – *on protocol*). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

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

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

NRTIjema.

ODIN			
<i>Izidi</i>	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 ^a Z začetno konc. HIV- 1 RNK (kopij/mL) < 100.000 ≥ 100.000 Z začetnim št. CD4+ celic (x 10 ⁶ /L) ≥ 100 < 100 S pod-tipom HIV-1 Tip B Tip AE Tip C ostali ^c	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39) 75,1% (184/245) 57,1% (28/49) 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31) 72,5% (187/258) 60,5% (23/38) 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7) 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8) 6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. CD4+ celic glede na začetek (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

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

^d razlika povprečnih vrednosti

^e Pripis zadnje izmerjene vrednosti (*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, povezanimi z DRV-RAM, ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100.000 kopij/mL ali s številom CD4+ celic < 100 celic x 10⁶/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

Pediatrični bolniki

Pediatrični bolniki, brez izkušenj z ART, stari 12 do < 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg
DIONE je odprto preskušanje faze II, v katerem so ocenili farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja pri 12 s HIV-1 okuženih

pediatričnih bolnikov, ki še niso imeli izkušenj z ART, starih od 12 do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg. Ti bolniki so prejeli darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Virološki odziv je bil določen kot zmanjšanje kopij HIV-1 RNK v plazmi za najmanj 1,0 log₁₀ glede na začetno vrednost.

DIONE	
<i>Izidi v 48. tednu</i>	darunavir/ritonavir n=12
HIV-1 RNK < 50 kopij/mL ^a	83,3% (10)
Število celic CD4+ sprememba odstotka glede na začetne vrednosti ^b	14
Število celic CD4+ sprememba glede na začetne vrednosti ^b	221
Zmanjšanje kopij v plazmi za ≥ 1,0 log ₁₀ glede na začetno vrednost	100%

^a pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

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

Za dodatne rezultate kliničnih študij pri bolnikih z izkušnjami z ART, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg in 600 mg tablete.

Nosečnost in obdobje po porodu

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrat na dan ali 800/100 mg enkrat na dan) v kombinaciji z 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 s kobicistatom ali z ritonavirjem so ovrednotili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih s HIV-1. Izpostavljenost darunavirju je bila večja pri bolnikih okuženih s HIV-1, kot pri zdravih preiskovancih. Zvečana izpostavljenost darunavirju pri bolnikih, okuženih s HIV-1 v primerjavi z zdravimi preiskovanci lahko razložimo z višjimi koncentracijami alfa-1 kislega glikoproteina (AAG – α_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. Kobicistat in ritonavir zavirata CYP3A in tako močno zvišata plazemske koncentracije darunavirja.

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

Absorpcija

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

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega 600 mg odmerka samega darunavirja je bila približno 37% in se je zvečala na približno 82% v prisotnosti ritonavirja v odmerku 100 mg dvakrat na dan. Skupni učinek farmakokinetične 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 kobicistata in ritonavirja v majhnem odmerku) brez hrane je njegova relativna biološka uporabnost manjša kot pri jemanju s hrano, zato je treba tablete Darunavir Accord jemati s kobicistatom ali z ritonavirjem in s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost darunavirju.

Porazdelitev

Darunavir je v približno 95% vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski α_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}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}C označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja- ^{14}C , v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

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

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Pri 74 pediatričnih bolnikih (starih 6 do 17 let in s telesno maso najmanj 20 kg), 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 ≥ 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 ≥ 100 celic $\times 10^6/L$ (glejte poglavje 4.2).

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

Starostniki

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

Spol

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

Okvara ledvic

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

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

Okvara jeter

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. Preskušanje večkratnega odmerjanja darunavirja z ritonavirjem (600/100 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.

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

^a n = 11 za AUC_{12h}

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju zdravil darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=17)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=15)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=16)
C_{max} , ng/mL	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24h} , ng.h/mL	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/mL ^a	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_{max} , AUC_{12h} in C_{min} za 28%, 26% oziroma 26% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} in AUC_{12h} za 18% oziroma 16% manjše, vrednosti C_{min} pa za 2% večje v primerjavi z obdobjem po porodu.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale zdravili darunavir/ritonavir v odmerkih 800/100 mg enkrat na dan, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 33%, 31% oziroma 30% kot v obdobju po porodu. Pri ženskah, ki so prejemale to kombinacijo v tretjem trimesečju nosečnosti, pa so bile celokupne vrednosti darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 29%, 32% oziroma 50% kot v obdobju po porodu.

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan med nosečnostjo povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju. Pri ženskah, ki so prejemale kombinacijo darunavir/kobicistat v drugem trimesečju nosečnosti, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 49%, 56% oziroma 92% kot v obdobju po porodu. Pri ženskah, ki so prejemale to kombinacijo v tretjem trimesečju nosečnosti pa so bile celokupne vrednosti darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 37%, 50% oziroma 89% kot v obdobju po porodu. Bistveno manj je bilo tudi nevezane frakcije, vključno s znižanjem C_{min} -za

približno 90%. Glavni razlog za tako majhno izpostavljenost je znatno zmanjšanje izpostavljenosti kobicistatu zaradi z nosečnostjo povezane indukcije encimov (glejte spodaj).

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po jemanju kombinacije darunavir/kobicistat v odmerkih 800 mg/150 mg enkrat na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n=7)	Tretje trimesečje nosečnosti (n=6)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=6)
C_{max} , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

Med nosečnostjo je bila izpostavljenost kobicistatu manjša, kar je lahko povzročilo zmanjšano okrepitev darunavirja. V drugem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h}, in C_{min} kobicistata za 50%, 63%, oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu. V tretjem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h}, in C_{min} kobicistata za 27%, 49% oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem, pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze 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 odmerek 1.000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hematoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, darunavirja skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 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 400 mg filmsko obložene tablete
Sestavine obloge (oranžna-2):

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogoli
smukec
sončno rumeno FCF (E110)

Darunavir Accord 800 mg filmsko obložene tablete

Sestavine obloge (rdeča):

polivinilalkohol
makrogoli
rdeči železov oksid (E172)
smukec
titanov dioksid (E171)

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 400 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka s 60 tabletami.

Darunavir Accord 800 mg filmsko obložene tablete

Ena plastenka ali tri platenke s 30 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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/19/02638/004,006,007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 9. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 8. 2019