

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Darunavir Accord 800 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku propilenglikolata).

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 151,88 mg laktoze hidrata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 111,1 mg propilenglikola (E1520).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamnocrvena, ovalna tableta, s utisnutim „800“ na jednoj strani, dimenzija: dužina: 21,4±0,2 mm, širina: 10,8 ± 0,2 mm i debljina: 8,0±0,4 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Darunavir Accord, primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika koji su inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Darunavir Accord primijenjen istodobno s kobicistatom, indiciran je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine najmanje 40 kg) (vidjeti dio 4.2).

Tablete Darunavir Accord od 800 mg mogu se primjenjivati da bi se osigurali prikladni režimi doziranja za liječenje HIV-1 infekcije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika od 3 godine starosti i tjelesne težine barem 40 kg koji:

- nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART) (vidjeti dio 4.2).
- su prethodno liječeni ART-om, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) i koji imaju plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica  $\geq 100$  stanica  $\times 10^6/l$ . Pri odlučivanju o uvođenju liječenja lijekom Darunavir Accord u bolesnika prethodno liječenih ART-om, u primjeni lijeka Darunavir Accord treba se rukovoditi rezultatima genotipizacije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Nakon početka terapije lijekom Darunavir Accord, bolesnicima se mora savjetovati da ne mijenjaju doziranje, oblik doze ili prekidaju terapiju, bez da o tome nisu razgovarali s liječnikom.

Profil interakcija darunavira ovisan je o tome je li kao farmakokinetički pojačivač primijenjen ritonavir ili kobicistat. Stoga, darunavir može imati različite kontraindikacije i preporuke za istodobno primijenjene lijekove, ovisno o tome je li djelatna tvar pojačana ritonavir ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

### Doziranje

Darunavir Accord se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se, prije početka terapije lijekom Darunavir Accord, mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir. Kobicistat nije indiciran za primjenu u režimu doziranja dva puta na dan ili za primjenu u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 godina, tjelesne težine ispod 40 kg.

Darunavir Accord je također dostupan i kao oralna suspenzija za primjenu u bolesnika koji ne mogu progutati Darunavir Accord tablete.

#### *Odrasli bolesnici koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)*

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uzeto uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom. Tablete Darunavir Accord od 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.

#### *Odrasli bolesnici prethodno liječeni ART-om*

Preporučeni režim doziranja je sljedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om, bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*)\* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica  $\geq 100$  stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.1) može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan ili ritonavir od 100 mg jedanput na dan, s hranom. Tablete Darunavir Accord od 800 mg mogu se uzimati za dostizanje jednokratne doze od 800 mg.
- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja je 600 mg dva puta na dan uz 100 mg ritonavira dva puta na dan, uzeto s hranom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600 mg tablete.

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

#### *Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg)*

Preporučeni režim doziranja je 800 mg jedanput na dan uz 100 mg ritonavira jedanput na dan uzeto s hranom ili 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan uzeto s hranom (kod adolescenata u dobi od 12 godina ili starijih). Darunavir 800 mg tablete mogu se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se uzima jednom dnevno. Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek Darunavir Accord u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

#### *Pedijatrijski bolesnici koji su prethodno liječeni ART-om (u dobi od 3 do 17 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg)*

Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek Darunavir Accord u djece dobi mlađe od 12 godina nije ustanovljena.

Preporučeni režimi doziranja su sljedeći:

- U bolesnika prethodno liječenih ART-om, bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir DRV-RAM\*, a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica  $\geq 100$  stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.1), može se primijeniti režim doziranja od 800 mg jedanput na dan uz ritonavir od 100 mg jedanput na dan s hranom ili 800 mg jedanput na dan uz 150 mg kobicistata jedanput na dan s hranom (u adolescentnih bolesnika u dobi od 12 godina ili starijih). Darunavir Accord 800 mg tablete mogu se uzimati za postizanje doze od 800 mg koja se dozira jednom dnevno. Doza kobicistata koja se treba uzeti uz lijek Darunavir Accord u djece mlađe od 12 godina nije ustanovljena.
- U svih ostalih bolesnika prethodno liječenih ART-om ili u slučaju nemogućnosti genotipizacije HIV-1, preporučeni režim doziranja je opisan u Sažetku opisa svojstava lijeka za darunavir 75 mg.

150 mg, 300 mg i 600 mg tablete.

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

#### *Preporuka u slučaju propuštenih doza*

U slučaju kad je doza darunavira i/ili kobicistata ili ritonavira koja se uzima jedanput na dan propuštena unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu darunavira i kobicistata ili ritonavira uzmu s hranom što je prije moguće. Ako je primijećeno da je doza propuštena više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ova smjernica temeljena je na poluvijeku darunavira u prisutnosti kobicistata ili ritonavira te preporučenom intervalu doziranja od približno 24 sata.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata nakon uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu lijeka Darunavir Accord i kobicistata ili ritonavira s hranom. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti drugu dozu lijeka Darunavir Accord i kobicistata ili ritonavira sve do vremena primjene sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se darunavir u toj dobnoj skupini mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje jetre*

Darunavir se metabolizira putem jetrenog sustava. Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre, međutim darunavir se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškim oštećenjem jetre. Teško oštećenje jetre može rezultirati povećanom izloženosti darunaviru i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se darunavir ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze darunavira/ritonavira (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika.

Kobicistat inhibira tubularnu sekreciju kreatinina i može uzrokovati blagi porast kreatinina u serumu i blagi pad klirensa kreatinina. Stoga, korištenje klirensa kreatinina za procjenu kapaciteta eliminacije bubrezima može dovesti do krivog zaključka. Prema tome, kobicistat koji se koristi kao farmakokinetički pojačivač darunavira se ne smije početi davati bolesnicima s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min, ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova zahtjeva prilagodbu doze temeljenu na klirensu kreatinina: npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovirdipovoksil.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

##### *Pedijatrijska populacija*

Darunavir Accord se ne smije primjenjivati kod djece:

- mlađe od 3 godine zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3) ili
- tjelesne težine manje od 15 kg jer doza za ovu populaciju nije ustanovljena na dovoljnom broju bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Darunavir Accord u kombinaciji s kobicistatom ne smije se primjenjivati u djece u dobi od 3 do 11 godina i tjelesne težine < 40 kg jer nije utvrđena doza kobicistata koja bi se trebala primjenjivati u te djece (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Darunavir Accord 800 mg tablete nisu prikladne za ovu populaciju bolesnika. Dostupni su drugi oblici lijekova koji sadrže darunavir, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

#### *Trudnoća i postpartalno razdoblje*

Tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja prilagodba doze darunavira/ritonavira nije potrebna. Darunavir/ritonavir se smiju uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje darunavirom/kobicistatom ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). Darunavir/ritonavir mogu se uzeti u obzir kao zamjena.

#### Način primjene

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju lijek Darunavir Accord s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira unutar 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utječe na izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Istodobno liječenje s bilo kojim od slijedećih lijekova, radi očekivanog smanjenja koncentracija darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi i potencijalnog gubitka terapijskog učinka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo s kobicistatom:

- kombinacija lijekova lopinavir/ritonavir (vidjeti dio 4.5).
- snažni CYP3A induktori kao što su rifampicin i biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Očekuje se da će istodobna primjena sniziti koncentracije darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjenjivo na darunavir pojačan s kobicistatom, ne kada je pojačan ritonavirom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju, nego darunavir pojačan s ritonavirom. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A je kontraindicirana, budući da to može sniziti izloženost kobicistatu i darunaviru i dovesti do gubitka terapijskog učinka. Snažni induktori CYP3A uključuju npr. karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Darunavir pojačan bilo ritonavirom bilo kobicistatom inhibira eliminaciju djelatnih tvari čiji klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A, što dovodi do povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku. Stoga je istodobno liječenje s takvim lijekovima čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima kontraindicirano (odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonavirom ili bilo kobicistatom. Te djelatne tvari, primjerice uključuju:

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin kada se primjenjuje kod bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- ergot derivate (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol

- lurasidon, pimozyd, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralnu primjenu midazolama vidjeti dio 4.5)
- sildenafil - kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

Darunavir od 800 mg se uvijek mora primjenjivati peroralno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačem, te u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Stoga se, prije početka terapije lijekom Darunavir Accord, mora pročitati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat ili ritonavir.

Povišenje doze ritonavira od one preporučene u dijelu 4.2, nije imalo značajan učinak na koncentracije darunavira. Ne preporučuje se mijenjati dozu kobicistata ili ritonavira.

Darunavir se pretežno veže na  $\alpha_1$ -kiselu glikoprotein. Ovo je vezanje na protein ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje proteina lijekovima koji imaju visoki afinitet vezanja na  $\alpha_1$ -kiselu glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

##### ART-om prethodno liječeni bolesnici - doziranje jedanput na dan

Darunavir koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jedanput na dan, u ART-om prethodno liječenih bolesnika, ne smije se primjenjivati kod onih bolesnika koji imaju jednu ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM, od engl. *darunavir resistance associated mutations*) ili HIV-1 RNK  $\geq 100\,000$  kopija/ml ili broj CD4+ stanica  $< 100$  stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.2). U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom (OOR) osim s  $\geq 2$  NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s/t)ide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

##### Pedijatrijska populacija

Darunavir se ne preporučuje kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine starosti ili manje od 15 kg tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

##### Trudnoća

Darunavir/ritonavir se smiju tijekom trudnoće uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Kod trudnica je potreban oprez s konkomitantnom terapijom koja može dodatno sniziti izloženost darunaviru (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedanput na dan tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženosti darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90%  $C_{min}$  razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećanim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje darunavirom/kobicistatom ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6). Darunavir koji se daje s niskom dozom ritonavira može se uzeti u obzir kao zamjena.

##### Starije osobe

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni darunavira kod bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez kod primjene darunavira u starijih bolesnika zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, te istodobne bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog dijela programa razvoja lijeka darunavir/ritonavir (n=3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenjima transaminaza, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko (< 0,1%) prijavljivani, a tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su toksička epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. Darunavir se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalošću, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika s iskustvom u liječenju po režimima koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni darunavirom/ritonaviirom bez raltegravira ili raltegravirom bez darunavira (vidjeti dio 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. Darunavir Accord se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

#### Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja darunavirom. Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira (n=3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju darunavirom/ritonaviirom. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno fatalne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne Upute o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije s darunavirom koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT kod bolesnika s podležećim kroničnim hepatitisom, cirozom ili kod bolesnika koji su prije liječenja imali povišenja transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja darunavirom koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje enzima jetre i/ili simptomi poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije) kod bolesnika koji uzimaju darunavir koji se uzima u kombinaciji s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

#### Bolesnici s pratećim bolestima

##### *Oštećenje jetre*

Sigurnost i djelotvornost darunavira nije ustanovljena kod bolesnika s teškim podležećim poremećajima jetre, stoga je Darunavir Accord kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Darunavir se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrega*

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze za darunavir/ritonavir kod bolesnika s oštećenjem bubrega. S obzirom da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Prema tome, kod takvih bolesnika nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Kobicistat nije ispitan u bolesnika na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke za primjenu darunavira/kobicistata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kobicistat snižava procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo se mora uzeti u obzir ako se darunavir s kobicistatom primjenjuje bolesnicima kod kojih se procijenjeni klirens kreatinina koristi za prilagodbu istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dijelove 4.2 i Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat).

Trenutno nema prikladnih podataka pomoću kojih bi se odlučilo je li istodobna primjena tenofoviridizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom za bubrežne nuspojave u usporedbi s režimima koji uključuju tenofoviridizoproksil bez kobicistata.

#### *Bolesnici s hemofilijom*

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze. Kod nekih je bolesnika primijenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

#### *Tjelesna težina i metabolički parametri*

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

#### Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART), može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s darunavirom primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje s niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

#### Interakcije s lijekovima

Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s darunavirom u dozama nižima od preporučenih. Stoga, učinci na istodobno primijenjene lijekove mogu biti podcijenjeni pa može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti. Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

#### *Farmakokinetički pojačivači i istodobno primijenjeni lijekovi*

Profil interakcija darunavira različit je i ovisan o tome je li pojačan s ritonavirovom ili s kobicistatom:

- Darunavir pojačan s kobicistatom osjetljiviji je na CYP3A indukciju: stoga je kontraindicirana istodobna primjena darunavira/kobicistata i snažnih induktora CYP3A (vidjeti dio 4.3), te se ne preporučuje istodobna primjena sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena darunavira/ritonavira i darunavira/kobicistata sa snažnim induktorima CYP3A kao što su lopinavir/ritonavir, rifampicin i biljni pripravci koji sadrže gospinu travu, *Hypericum perforatum*, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
- Za razliku od ritonavira, kobicistat nema inducirajuće učinke na enzime ili prijenosne proteine (vidjeti dio 4.5). Ako se mijenja farmakokinetički pojačivač sa ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja darunavirom/kobicistatom, naročito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao

farmakokinetičkog pojačivača. U tim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu istodobno primijenjenog lijeka.

Efavirenz u kombinaciji s pojačanim darunavirom može rezultirati suboptimalnom vrijednošću  $C_{min}$  darunavira. Ako je potrebno primjenjivati efavirenz u kombinaciji s darunavirom, za darunavir/ritonavir se mora primijeniti režim od 600/100 mg dva puta na dan. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg tablete (vidjeti dio 4.5).

Darunavir Accord 800 mg tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Darunavir Accord 800 mg tablete sadrže propilenglikol (E1520).

Darunavir Accord 800 mg tablete sadrže 111,1 mg propilenglikola (E1520) u jednoj filmom obloženoj tableti. Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

Po život opasne i fatalne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp; vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Profil interakcija darunavira može se razlikovati ovisno o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Preporuke za istodobnu primjenu darunavira i drugih lijekova mogu se stoga razlikovati, ovisno o tome je li darunavir pojačan ritonavikom ili kobicistatom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), a oprez je također potreban tijekom prvog liječenja, ako se mijenja farmakokinetički pojačivač s ritonavira na kobicistat (vidjeti dio 4.4).

##### **Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz ritonavir kao farmakokinetički pojačivač)**

Darunavir i ritonavir se metaboliziraju putem enzima CYP3A. Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povisiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do smanjenih koncentracija ovih tvari u plazmi, te posljedično darunavira i na taj način dovesti do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Kontraindicirani CYP3A induktori uključuju npr. rifampicin, gospinu travu i lopinavir.

Istodobna primjena darunavir i ritonavira s drugim lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i ritonavira i tako dovesti do povišenja koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi. Istodobna primjena sa snažnim CYP3A4 inhibitorima se ne preporučuje i savjetuje se oprez, ove interakcije opisane su u tablici interakcija ispod (npr. indinavir, antifungalni azoli poput klotrimazola).

##### **Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru (uz kobicistat kao farmakokinetički pojačivač)**

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem enzima CYP3A, stoga istodobna primjena s CYP3A induktorima može rezultirati supterapijskim izloženostima darunaviru u plazmi. Darunavir pojačan s kobicistatom je osjetljiviji na CYP3A indukciju u odnosu na darunavir pojačan ritonavikom: kontraindicirana je istodobna primjena darunavira/kobicistata s lijekovima snažnim induktorima CYP3A (npr. gospina trava, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira/kobicistata sa slabim do umjerenim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon i bosentan) (vidjeti tablicu interakcija ispod).

Za istodobnu primjenu sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, odnose se iste preporuke, neovisno o tome je li darunavir pojačan s ritonavikom ili kobicistatom (vidjeti odjeljak iznad).

##### **Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s ritonavikom**

Darunavir i ritonavir su inhibitori CYP3A, CYP2D6 i P-gp-a. Istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A i/ili CYP2D6 ili prenose putem P-gp-a može rezultirati povećanom sistemskom izloženošću tim lijekovima, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se ne smije kombinirati s lijekovima koji



klirens u velikoj mjeri ovisi o CYP3A i čija je povišena sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks) (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena darunavira pojačanog s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka (vidjeti tablicu interakcija u nastavku).

Ukupni učinak ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača očitovao se u približno 14 puta većoj sistemskoj izloženosti darunaviru kada se primijeni jednokratna peroralna doza od 600 mg darunavira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan. Stoga se darunavir mora primjenjivati samo u kombinaciji s farmakokinetičkim pojačivačem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kliničko ispitivanje u kojem je korišten koktel lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 pokazala su povišenje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibiciju aktivnosti CYP2D6 uz prisustvo darunavira/ritonavira, što može biti pripisano prisustvu niske doze ritonavira. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2D6 (poput flekainida, propafenona, metoprolola) može rezultirati povišenjem plazmatskih koncentracija tih lijekova, što može povećati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Istodobna primjena darunavira i ritonavira s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 (poput varfarina) te CYP2C19 (poput metadona), može rezultirati smanjenjem sistemske izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Iako je učinak na CYP2C8 bio ispitivan samo *in vitro*, istodobna primjena darunavira i ritonavira i drugih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8 (poput paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida) može rezultirati smanjenom sistemskom izloženosti tim lijekovima, što može smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Ritonavir inhibira transportere P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 te istodobna primjena sa supstratima ovih transportera može rezultirati povećanjem koncentracije ovih lijekova u plazmi (npr. dabigatraneteksilat, digoksin, statini i bosentan; vidjeti Tablicu interakcija ispod).

#### **Lijekovi na koje može utjecati darunavir pojačan s kobicistatom**

Preporuke za darunavir pojačan s ritonaviriom vezano uz supstrate CYP3A4, CYP2D6, P glikoproteina, OATP1B1 i OATP1B3 slične su preporukama za darunavir pojačan s kobicistatom (vidjeti kontraindikacije i preporuke navedene u odjeljku iznad). Kobicistat od 150 mg koji je primijenjen s 800 mg darunavira jedanput na dan, poboljšava farmakokinetičke parametre darunavira slično ritonaviru (vidjeti dio 5.2).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Za daljnje informacije o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

#### **Tablica interakcija**

Ispitivanja interakcija bila su provedena samo u odraslih.

Nekoliko ispitivanja interakcija (označeno s<sup>#</sup> u tablici ispod) provodilo se s nižom dozom darunavira od preporučene, ili uz različit režim doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje). Učinci na istodobno primijenjene lijekove tako mogu biti podcijenjeni, te može biti indicirano kliničko praćenje sigurnosti.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat. Stoga su moguće različite preporuke za uzimanje darunavira istodobno primijenjenim lijekovima, ovisno o tome je li pojačan s ritonaviriom ili s kobicistatom. Ispitivanja interakcija navedena u tablici niže, nisu bila provedena s darunaviriom pojačanim s kobicistatom. Primjenjive su iste preporuke, osim ako nije posebno navedeno. Za više informacija o kobicistatu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Interakcije između darunavira/ritonavira i antiretrovirusnih te ne-antiretrovirusnih lijekova navedene su u donjoj tablici. Smjer strelice za svaki farmakokinetički parametar utemeljen je na 90%-tnom intervalu pouzdanosti omjer geometrijskih srednjih vrijednosti unutar granice (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) odgovora

80-125% (nije određeno je označeno kao „NO“).

U tablici ispod, određeni farmakokinetički pojačivač naveden je posebno, ako se preporuke razlikuju. Kada je preporuka ista za darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira ili kobicistatom, korišten je termin „pojačani darunavir“.

Donja tablica primjera interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s lijekom Darunavir Accord, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

<b>INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA</b>		
<b>Primjeri lijekova prema terapijskoj skupini</b>	<b>Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)</b>	<b>Preporuke vezane uz istodobnu primjenu</b>
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV</b>		
<b><i>Inhibitori prijenosa lanca integrale</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Koristeći unakrsnu usporedbu ispitivanja s prethodnim farmakokinetičkim podacima	Pojačani darunavir i dolutegravir mogu se uzimati bez prilagodbe doze.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada se čini da učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi nije klinički značajan. Pojačani darunavir i Darunavir Accord i raltegravir mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<b><i>Nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i></b>		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	didanozin AUC ↓ 9% didanozin C <sub>min</sub> ND didanozin C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Pojačani darunavir se može primijeniti s didanozinom bez prilagodbe doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac, odnosno treba ga primijeniti 1 sat prije ili 2 sata nakon pojačanog darunavira koji se uzima s hranom.
Tenofovirdizoproksil 245mg jedanput na dan <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovira zbog učinka na transport putem MDR-1 u bubrežnim tubulima)	Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se pojačani darunavir daje u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, posebno kod bolesnika s podležecom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.  Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze tenofovirdizoproksila.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabina/tenofoviralafenamida kada se uzima s pojačanim darunavirom je 200/10 mg jedanput na dan.

Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitano. Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i pojačanog darunavira.	Pojačani darunavir može se primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze.  Pojačani darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledajte dio 4.4 ako se klirens kreatinina koristi za prilagodbu doze emtricitabina ili lamivudina.
<b>Ne-nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jedanput na dan	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz zbog inhibicije CYP3A) (↓ darunavir zbog indukcije CYP3A)	Kliničko praćenje toksičnosti na središnji živčani sustav povezano s povećanom izloženosti efavirenz može biti indicirano kada je darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i dana u kombinaciji s efavirenzom.  Efavirenz u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim vrijednostima darunavira C <sub>min</sub> . Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom, mora se primijeniti darunavir/ritonavir 600/100 mg u režimu doziranja dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).  Ne preporučuje se istodobna primjena s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Etravirin 100 mg dva puta na dan	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i etravirinom 200 mg dva puta na dan može se primijeniti bez prilagodbe doze.  Ne preporučuje se istodobna primjena s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Nevirapin 200 mg dva puta na dan	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% # koncentracija darunavira bila je konzistentna s već postojećim podacima (↑ nevirapin zbog CYP3A inhibicije)	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se primijeniti bez prilagodbe doze.  Ne preporučuje se istodobna primjena s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom (vidjeti dio 4.4).
Rilpivirin 150 mg jedanput na dan	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11%	Pojačani darunavir i rilpivirin mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.

	darunavir $C_{max}$ ↔	
<b><i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – bez istodobne primjene dodatne niske doze ritonavira<sup>†</sup></i></b>		
Atazanavir 300 mg jedanput na dan	<p>atazanavir AUC ↔            atazanavir <math>C_{min}</math> ↑ 52%            atazanavir <math>C_{max}</math> ↓ 11%            #darunavir AUC ↔            #darunavir <math>C_{min}</math> ↔            #darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Atazanavir: usporedba            atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedanput na dan naspram atazanavir 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan.            Darunavir: usporedba            darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan u kombinaciji s atazanavirom 300 mg jedanput na dan.</p>	<p>Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira i atazanavirom može se primijeniti bez prilagodbe doze.</p> <p>Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).</p>
Indinavir 800 mg dva puta na dan	<p>indinavir AUC ↑ 23%            indinavir <math>C_{min}</math> ↑ 125%            indinavir <math>C_{max}</math> ↔            #darunavir AUC ↑ 24%            #darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44%            #darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: usporedba            indinavir/ritonavir 800/100 mg dva puta na dan vs.            indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dva puta na dan            Darunavir: usporedba            darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji s indinavirom 800 mg dva puta na dan.</p>	<p>Kada se darunavir primjeni istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji s indinavirom, može biti potrebna prilagodba doze indinavira s 800 mg dva puta na dan na 600 mg dva puta na dan u slučaju nepodnošljivosti.</p> <p>Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).</p>
Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan	<p>#darunavir AUC ↓ 26%            #darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42%            #darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17%            sakvinavir AUC ↓ 6%            sakvinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18%            sakvinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: usporedba            sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta na dan naspram sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dva puta na dan            Darunavir: usporedba            darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan naspram darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dva puta na dan.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira istodobno s niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa sakvinavirom.</p> <p>Darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji zahtijevaju farmakokinetičko pojačanje u smislu istodobne primjene s inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).</p>
<b><i>Inhibitori Proteaze (IP) HIV-a – uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira<sup>†</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir	lopinavir AUC ↑ 9%	Zbog smanjene izloženosti (AUC) L M E D

400/100 mg dva puta na dan  Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dva puta na dan	lopinavir $C_{min}$ ↑ 23% lopinavir $C_{max}$ ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% ‡ darunavir $C_{min}$ ↓ 51% ‡ darunavir $C_{max}$ ↓ 21% ‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir $C_{min}$ ↑ 13% lopinavir $C_{max}$ ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir $C_{min}$ ↓ 55% darunavir $C_{max}$ ↓ 21% ‡ na temelju normaliziranih vrijednosti neovisnih o dozi	darunaviru za 40%, primjerene kombinirane doze nisu ustanovljene. Odavde proizlazi da je istodobna primjena pojačanog darunavira i kombiniranog lijeka lopinavir/ritonavir kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>ANTAGONIST CCR5</b>		
Maravirok 150 mg dva puta na dan	maravirok AUC ↑ 305% maravirok $C_{min}$ ND maravirok $C_{max}$ ↑ 129% koncentracije darunavira, ritonavira bile su sukladne s podacima u anamnezi.	Doza maraviroka mora biti 150 mg dva puta na dan kada se primjenjuje istodobno s pojačanim darunavirom.
<b>ANTAGONISTI <math>\alpha</math>1-ADRENORECEPTORA</b>		
Alfuzozin	Temeljeno na teorijskim postavkama očekuje se da će darunavir povećati koncentracije alfuzozina u plazmi.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>ANESTETIK</b>		
Alfentanil	Nije ispitano. Metabolizam alfentanila posredovan je putem CYP3A, i kao takav može biti inhibiran pojačanim darunavirom.	Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može zahtijevati snižavanje doze alfentanila i zahtjeva praćenje rizika na produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju.
<b>ANTIANGINICI/ANTIARITMICI</b>		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemski) Meksiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačani darunavir povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, te ako je dostupno, preporučuje se praćenje terapijskih koncentracija za ove antiaritmike kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.  Istodobna primjena pojačanog darunavira i amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin 0,4 mg jednokratna doza	digoksin AUC ↑ 61% digoksin $C_{min}$ ND digoksin $C_{max}$ ↑ 29% (↑ digoksina zbog vjerojatne inhibicije P-gp)	Budući da digoksin ima uzak terapijski indeks, preporučuje se inicijalno prepisati najnižu moguću dozu digoksina u slučaju kada se digoksin daje bolesnicima koji su na terapiji pojačanim darunavirom. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
<b>ANTIBIOTICI</b>		
Klaritromicin 500 mg dva puta na dan	klaritromicin AUC ↑ 57%	Nužan je oprez kada se

	klaritromicin $C_{min}$ ↑ 174% klaritromicin $C_{max}$ ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir $C_{min}$ ↑ 1% #darunavir $C_{max}$ ↓ 17% Koncentraciju 14-OH-klaritromicina nije bilo moguće odrediti kada se kombinirao s darunavirom /ritonavirom. (↑klaritromicina zbog inhibicije CYP3A i moguće P-gp inhibicije)	klaritromicin kombinira s pojačanim darunavirom.  Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.
<b>ANTIKOAGULANS/INHIBITOR AGREGACIJE TROMBOCITA</b>		
Apiksaban Rivaroksaban	Nije ispitano. Istodobna primjena pojačanog darunavira s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa (CYP3A i/ili P-gp inhibicija).	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedna doza:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran $C_{max}$ ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran $C_{max}$ ↑ 22%  <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jedna doza:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran $C_{max}$ ↑ 164%  <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran $C_{max}$ ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: Potrebno je kliničko praćenje i/ili smanjenje doze DOAK-a kada se istodobno s darunavirom /ritonavirom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.  Darunavir/kobicistat: Potrebno je kliničko praćenje i smanjenje doze kada se istodobno s darunavirom/kobicistatom primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih pretpostavki, istodobna primjena pojačanog darunavira s tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora (CYP3A i/ili P-glikoprotein inhibicija).	Istodobna primjena pojačanog darunavira s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Nije ispitano. Očekuje se da će istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombocitnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena klopidogrela s pojačanim darunavirom se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugog antitrombocitnog lijeka na kojeg ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrela).
Varfarin	Nije ispitano. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može	Preporučuje se praćenje protrombinskog vremena (INR, $INR_{od}$ )

	utjecati na koncentracije varfarina.	engl. <i>international normalised ratio</i> ) kada se varfarin primjenjuje u kombinaciji s pojačanim darunavirom.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Za fenobarbital i fenitoin se očekuje da smanje koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi (indukcijom CYP450 enzima).	Darunavir istodobno primijenjen s niskom dozom ritonavira se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima.  Primjena ovih lijekova s darunavirom/kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin 200 mg dva puta na dan	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Ne preporučuje se prilagodba doze darunavira/ritonavira. U slučaju potrebe za kombinacijom darunavira/ritonavira i karbamazepina, bolesnike se mora pratiti zbog potencijalnih nuspojava povezanih s karbamazepinom. Moraju se pratiti koncentracije karbamazepina, a dozu je potrebno titrirati do odgovarajućeg terapijskog odgovora. Na temelju tih nalaza, dozu karbamazepina može biti potrebno smanjiti za 25% do 50% u prisustvu darunavira/ritonavira.  Primjena karbamazepina s darunavirom istodobno primijenjenog s kobicistatom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klonazepam	Nije ispitano. Istovremena primjena pojačanog darunavira s klonazepamom može povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se pojačani darunavir primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Paroksetin 20 mg jedanput na dan  Sertralin 50 mg jedanput na dan  Amitriptilin	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% # darunavir C <sub>max</sub> ↔  Suprotno u odnosu na ove podatke s darunavirom/ritonavirirom, darunavir/kobicistat može povisiti koncentracije tih antidepresiva u plazmi (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija).	Ako se antidepresivi primjenjuju uz pojačani darunavir, preporučeni pristup je titracija doze antidepresiva temeljeno na kliničkoj procjeni odgovora na antidepresiv. Dodatno, bolesnike na stabilnoj dozi tih antidepresiva koji započnu liječenje s pojačanim darunavirom mora se pratiti na odgovor na antidepresive.  Preporučuje se kliničko praćenje.

Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	povećati koncentracije antidepresiva. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	kada se ti antidepresivi primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom, a može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
<b>ANTIDIJABETICI</b>		
Metformin	Nije ispitano. Temeljem teorijskih postavki očekuje se da će darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom povećati koncentracije metformina u plazmi. (MATE1 inhibicija)	U bolesnika koji uzimaju darunavir istodobno primijenjen s kobicistatom, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina (nije primjenjivo na darunavir istodobno primijenjen s ritonavirom)
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s pojačanim darunavirom je kontraindicirana.
<b>ANTIMIKOTICI</b>		
Vorikonazol	Nije ispitano. Ritonavir može sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi. (indukcija CYP450 enzima)  Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se istodobno primjenjuje s darunavirom istodobno primijenjenim s kobicistatom. (inhibicija CYP450 enzima)	Vorikonazol se ne smije kombinirati s pojačanim darunavirom, osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
Flukonazol Izavukonazol Itrakonazol Posakonazol  Klotrimazol	Nije ispitano. Pojačani može povećati koncentracije antifungika u plazmi, a posakonazol, izavukonazol, itrakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentracije darunavira. (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)  Nije ispitano. Istodobna sistemska primjena klotrimazola i pojačanog darunavira može povisiti koncentracije darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
<b>LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA</b>		
Kolhicin	Nije ispitano. Istodobna primjena kolhicina i pojačanog darunavira može povećati izloženost kolhicinu. (inhibicija CYP3A i/ili P-gp)	Ako je potrebno liječenje pojačanim darunavirom, preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Za bolesnike s oštećenjem bubrega ili jetre kolhicin s pojačanim darunavirom je kontraindiciran (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
<b>ANTIMALARICI</b>		
Artemeter/ Lumefantrin	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔	Kombinacija pojačanog darunavirai



<p>80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu</p>	<p>artemeter <math>C_{max}</math> ↓ 18%  dihidroartemisinin AUC ↓ 18%  dihidroartemisinin <math>C_{min}</math> ↔  dihidroartemisinin <math>C_{max}</math> ↓ 18%  lumefantrin AUC ↑ 175%  lumefantrin <math>C_{min}</math> ↑ 126%  lumefantrin <math>C_{max}</math> ↑ 65%  darunavir AUC ↔  darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 13%  darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	<p>artemeter/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju se mora primjenjivati s oprezom.</p>
<b>LJEEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA</b>		
<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Nije ispitano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A i pokazano je da uzrokuju značajna sniženja koncentracija drugih inhibitora proteaze, što može rezultirati virološkim neuspjehom i razvojem rezistencije (indukcija enzima CYP450). Tijekom pokušaja da se prevlada smanjenje izloženosti, povisujući dozu drugih inhibitora proteaze s niskom dozom ritonavira, došlo je do povišene učestalosti jetrenih reakcija s rifampicinom.</p>	<p>Kombinacija rifapentina i pojačanog darunavira se ne preporučuje.</p> <p>Kombinacija rifampicina i pojačanog darunavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55%  rifabutin <math>C_{min}</math> ** ↑ ND  rifabutin <math>C_{max}</math>** ↔  darunavir AUC ↑ 53%  darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 68%  darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 39%  ** zbroj aktivnih komponenti rifabutina (osnovni lijek + 25-<i>O</i>-dezacetil metabolit)</p> <p>Ispitivanje interakcije pokazalo je usporedivu dnevnu sistemska izloženost za rifabutin između liječenja s 300 mg jedanput na dan samostalno i 150 mg jedanput svaki drugi dan u kombinaciji s darunavirom/ritonavirovom (600/100 mg dva puta na dan) uz oko 10 puta veću dnevnu izloženost aktivnom metabolitu 25-<i>O</i>-dezacetilrifabutinu.</p> <p>Osim toga, AUC zbroja aktivnih komponenti rifabutina (izvorni lijek + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) povišen je 1,6 puta, dok je <math>C_{max}</math> ostala usporediva. Nedostaju podaci usporedbe s referentnom dozom od 150 mg jedanput na dan.</p> <p>(Rifabutin je induktor i supstrat CYP3A.) Povišena sistemska izloženost darunaviru primijećena je kada je darunavir istodobno primijenjen sa 100 mg ritonavira i</p>	<p>Kod bolesnika koji primaju kombinaciju lijekova s darunavirom istodobno primijenjenog s ritonavirovom potrebno je 75% smanjenje doze rifabutina u odnosu na uobičajenu dozu od 300 mg/dan (npr. rifabutin 150 mg jedanput svaki drugi dan) te pojačano praćenje štetnih događaja povezanih s rifabutinom. U slučaju sigurnosnih problema, mora se razmotriti daljnje povećanje intervala doziranja rifabutina i/ili praćenje razina rifabutina.</p> <p>Moraju se uzeti u obzir službene smjernice primjerenog liječenja tuberkuloze u HIV-om inficiranih bolesnika.</p> <p>Na temelju sigurnosnog profila darunavira /ritonavira, povišena izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahtjeva prilagodbu doze darunavira/ritonavira.</p> <p>Na osnovu farmakokinetičkog modela, ovo sniženje doze od 75% primjenjivo je također ako bolesnici primaju rifabutin pri dozama različitim od 300 mg/dan.</p> <p>Primjena darunavira istodobno primijenjenog s kobicistatom i rifabutinom se ne preporučuje.</p>

	rifabutinom (150 mg jedanput svaki drugi dan).	
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačani darunavir povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Koncentracije tih lijekova mogu s povećati kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom rezultirajući potencijalom za povećanje nuspojava obično povezanih s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s pojačanim darunavirom.
Everolimus Irinotekan		Istodobno uzimanje everolimusa ili irinotekana i pojačanog darunavira se ne preporučuje.
<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>		
Kvetiapin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačani darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira i kvetiapina je kontraindicirana jer može povisiti toksičnost povezanu s kvetiapienom. Povišene koncentracije kvetiapina mogu dovesti do kome (vidjeti dio 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačani darunavir povećati koncentracije tih antipsihotika u plazmi.	Može biti potrebno smanjenje doze za te lijekove kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.
Lurasidon Pimozid Sertindol	(inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp-a)	Istodobna primjena pojačanog darunavira i lurasidona, pimizida ili sertindola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>β-BLOKATORI</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nije ispitano. Očekuje se da će pojačani darunavir povećati koncentracije tih β-blokatora u plazmi. (CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se pojačani darunavir istodobno primjenjuje s β-blokatorima. Mora se uzeti u obzir niža doza β-blokatora.
<b>BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitano. Za pojačani darunavir može se očekivati da povisi koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom.
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>		
Kortikosteroidi prvenstveno metabolizirani putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutikazon: u kliničkom ispitivanju gdje su ritonavir 100 mg kapsule dva puta na dan istodobno primijenjene s 50 µg intranazalnog flutikazonpropionata (4 puta na dan) tijekom 7 dana kod zdravih ispitanika, značajno su porasle koncentracije flutikazon propionata u plazmi, dok su se razine intrinzičnog kortizola snizile približno 86% (90% CI 82-89%). Veći učinci mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemske	Istodobno uzimanje pojačanog darunavira i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A mogu povećati rizik za razvoj sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A se ne preporučuje osim ako potencijalna dobrobit za bolesnika ne nadjačava

	<p>učinci kortikosteroida uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali ritonavir i inhalirani ili intranazalno primijenili flutikazon. Učinci visoke sistemske izloženosti flutikazona na razine ritonavira u plazmi nisu poznati.</p> <p>Ostali kortikosteroidi: interakcija nije ispitana. Koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu biti povišene, kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom, dovodeći do sniženih koncentracija kortizola u serumu.</p>	<p>rizik, i u tom je slučaju bolesnike potrebno nadzirati na sistemske učinke kortikosteroida.</p> <p>U obzir je potrebno uzeti alternativne kortikosteroide koji su manje ovisni o metabolizmu putem CYP3A npr. beklometazon, naročito za dugotrajnu primjenu.</p>
Deksametazon (sistemska)	Nije ispitano. Deksametazon može smanjiti koncentracije darunavira u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemska deksametazon mora se primijeniti s oprezom kada se kombinira s pojačanim darunavirom.
<b>ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA</b>		
Bosentan	<p>Nije ispitano. Istodobna primjena bosentana i pojačanog darunavira može povećati koncentracije bosentana u plazmi.</p> <p>Za bosentan se očekuje da smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog farmakokinetičkog pojačivača. (CYP3A indukcija)</p>	<p>Kada se bosentan daje istodobno s darunavirom, mora se pratiti bolesnikova podnošljivost bosentana.</p> <p>Primjena darunavira istodobno primijenjenog s kobicistatom i bosentanom se ne preporučuje.</p>
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)</b>		
<b>NS3-4A inhibitori proteaze</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačani darunavir može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istodobna primjena pojačanog darunavira s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena pojačanog darunavira s glekaprevirom/pibrentasvirom.
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>		
Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nije ispitano. Za gospinu travu se očekuje da snizi koncentracije darunavira ili njegovih farmakokinetičkih pojačivača u plazmi. (indukcija CYP450)	Pojačani darunavir ne smije se istodobno primjenjivati s proizvodima koji sadržavaju gospinu travu ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnik već uzima gospinu travu, potrebno je prestati s uzimanjem gospine trave i ako je moguće provjeriti razine virusa. Po prestanku uzimanja gospine trave može doći do povećane izloženosti darunavirom (kao i izloženosti ritonaviru). Indukcijski učinak može potrajati najmanje 2

		tjedna nakon prestanka uzimanja gospine trave.
<b>INHIBITORI-HMG Co-A REDUKTAZA</b>		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitano. Za lovastatin i simvastatin se očekuje značajno povišenje koncentracija u plazmi kada se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. (inhibicija CYP3A)	Povišene koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu uzrokovati miopatiju, uključujući rabdomiolizu. Istodobna primjena pojačanog darunavira s lovastatinom i simvastatinom je zbog toga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin 10 mg jedanput na dan	atorvastatin AUC ↑ 3-4 puta atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 puta atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 puta # darunavir/ritonavir  atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada se želi primijeniti atorvastatin i pojačani darunavir, preporučuje se početi s dozom atorvastatina od 10 mg jedanput na dan. Postupno povišenje doze atorvastatina može se prilagoditi kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg jednokratna doza	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> kod limitirane podskupine ispitanika primijećeno je povišenje do pet puta	Kada je potrebno primijeniti pravastatin i pojačani darunavir, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom pravastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
Rosuvastatin 10 mg jedanput na dan	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> na temelju objavljenih podataka s darunavirm/ritonavinom  rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> s darunavirom/kobicistatom 800/150 mg	Kada je potrebno primijeniti rosuvastatin i pojačani darunavir, preporučuje se početi s najnižom mogućom dozom rosuvastatina te dozu titrirati do željenog kliničkog učinka i pri tome pratiti sigurnost primjene.
<b>DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE</b>		
Lomitapid	Temeljeno na teorijskim postavkama, očekuje se da će pojačani darunavir povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodoba primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>ANTAGONISTI H<sub>2</sub> RECEPTORA</b>		
Ranitidin 150 mg dva puta na dan	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Pojačani darunavir može se istodobno primijeniti s antagonistima H <sub>2</sub> -receptora bez prilagodbe doze.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Nije ispitano. Izloženost tim imunosupresivima bit će povećana ako se primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se terapijski pratiti imunosupresivni lijek.  Istodobna primjena everolimusa i pojačanog darunavira se ne preporučuje.

<b>INHALACIJSKI BETA AGONISTI</b>		
Salmeterol	Nije ispitano. Istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira može povećati koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i pojačanog darunavira. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
<b>NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA</b>		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jedanput na dan	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Nasuprot tome, darunavir/kobicistat može povećati koncentracije metadona u plazmi (vidjeti SmPC za kobicistat).	Prilagodba doziranja metadona nije potrebna kada se započinje istodobna primjena s pojačanim darunavirom. Međutim, prilagodba doze metadona možda će biti potrebna kada se istodobno primjenjuju tijekom duljeg vremena. Stoga se preporučuje kliničko praćenje, s obzirom da je kod nekih bolesnika potrebno prilagoditi terapiju održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jedanput na dan	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Klinički značaj povišenja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina nije ustanovljen. Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s pojačanim darunavirom, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Temeljeno na teorijskim postavkama pojačani darunavir može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuju ovi analgetici s pojačanim darunavirom.
<b>KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA</b>		
Drospirenon Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg jedanput na dan)	drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenon C <sub>min</sub> NO <sup>€</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> etinilestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> etinilestradiol C <sub>min</sub> NO <sup>€</sup> etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> s darunavirom/kobicistatom	Kada se darunavir istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje radi rizika od nastanka hiperkalemije.  Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s pojačanim darunavirom. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju, trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije.
Etinilestradiol Noretindron 35 µg/1 mg jedanput na dan	etinilestradiol AUC ↓ 44% etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% noretindron AUC ↓ 14% noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> s darunavirom/ritonavinom	
<b>ANTAGONISTI OPIOIDA</b>		
Naloksegol	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s naloksegolom je kontraindicirana.
<b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)</b>		
Za liječenje erektilne	U ispitivanju interakcija <sup>#</sup> ,	Kombinacija avanafila i pojačanog

disfunkcije Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	primijećena je usporediva sistemska izloženost sildenafilu unosom jednokratne doze od 100 mg samo sildenafilu i unosa jednokratne doze od 25 mg sildenafilu istodobno primijenjenog s darunavirom i niskom dozom ritonavira.	darunavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Mora se s oprezom istodobno primjenjivati druge inhibitore PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s pojačanim darunavirom. Ako je istodobna primjena pojačanog darunavira indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitano. Istodobna primjena sildenafilu ili tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog darunavira može povećati koncentracije sildenafilu ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom pojačanog darunavira. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena pojačanog darunavira i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i pojačanog darunavira.
<b>INHIBITORI PROTONSKE PUMPE</b>		
Omeprazol 20 mg jedanput na dan	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Pojačani darunavir može biti primijenjen istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.
<b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralni) Zoldipem	Nije ispitano. Sedativi/hipnotici se opsežno metaboliziraju putem CYP3A. Istodobna primjena s pojačanim darunavirom može izazvati velik porast koncentracije tih lijekova.  Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s pojačanim darunavirom to može izazvati velik porast koncentracija ovog benzodiazepina. Podaci iz istodobne primjene parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza ukazuju na mogućí porast razine	Preporučuje se kliničko praćenje kada se istodobno primjenjuje pojačani darunavir s tim sedativima/hipnoticima i u obzir treba uzeti nižu dozu sedativa/hipnotika.  Ako se parenteralni midazolam istodobno primjenjuje s pojačanim darunavirom, primjena bi morala biti u jedinici intenzivnog liječenja ili sličnom odjelu gdje je osigurano pomno kliničko praćenje, te primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije ili

Midazolam (peroralni) Triazolam	midazolama u plazmi 3-4 puta.	produljene sedacije. Mora se uzeti u obzir prilagodba doze midazolama, posebno u slučaju primjene više od jednokratne doze midazolama.  Pojačani darunavir s triazolamom ili peroralnim midazolamom je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3)
<b>TERAPIJA PRIJEVREMENE EJAKULACIJE</b>		
Dapoksetin	Nije ispitano.	Istodobna primjena pojačanog darunavira s dapoksetinom je kontraindicirana.
<b>UROLOŠKI LIJEKOVI</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Nije ispitano.	Primjenjivati s oprezom. Potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave fesoterodina ili solifenacina, može biti potrebno smanjenje doze fesoterodina ili solifenacina.

# Ispitivanja su bila provedena s nižim dozama darunavira od preporučenih ili s različitim režimom doziranja (vidjeti dio 4.2 Doziranje).

† Djelotvornost i sigurnost primjene darunavira sa 100 mg ritonavira s bilo kojim drugim IP HIV-a (npr. (fos)amprenavir i tipranavir) nisu ustanovljene u HIV bolesnika. Prema postojećim smjernicama liječenja općenito se ne preporučuje dvojna terapija inhibitorima proteaze.

‡ Ispitivanje je provedeno s tenofovirdizoproksilfumaratom 300 mg jedanput na dan.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Općenito pravilo je da se, pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica i posljedično smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, u obzir uzmu podaci dobiveni na životinjama kao i kliničko iskustvo u trudnica.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja o ishodu trudnoće s darunavirom u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Darunavir Accord primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Liječenje darunavirom/kobicistatom od 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru (vidjeti dio 5.2), što može biti povezano s povećanim rizikom neuspjeha liječenja i povećanim rizikom prijenosa HIV-a na dijete. Liječenje darunavirom/kobicistatom se ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja darunavirom/kobicistatom trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se darunavir u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi.

Žene koje primaju darunavir se mora uputiti da ni pod kojim uvjetima ne doje zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira na plodnost u ljudi. Liječenje darunavirom nije imalo učinak na parenje i plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Darunavir u kombinaciji s kobicistatom ili ritonavirovom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljena je omaglica kod nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali darunavir primijenjen istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom razvojnog kliničkog programa (n=2613 prethodno liječenih ispitanika kod kojih je započela terapija darunavirrom/ritonavirrom od 600/100 mg dva puta na dan) 51,3% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu. Ukupna srednja vrijednost trajanja liječenja ispitanika bila je 95,3 tjedana. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i spontano prijavljene su proljev, mučna, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U 96 tjednoj analizi, sigurnosni profil primjene darunavira/ritonavira od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu primjene darunavira/ritonavira od 600/100 mg dva puta na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U 192 tjednoj analizi nije bilo novih sigurnosnih nalaza u prethodno neliječenih ispitanika, a u kojih je srednja vrijednost trajanja liječenja darunavirrom/ritonavirrom od 800/100 mg jedanput na dan bila 162,5 tjedna.

Tijekom kliničkog ispitivanja faze III GS-US-216-130 s darunavirrom/kobicistatom (N=313 ispitanika koji prethodno nisu liječeni i ispitanici koji su prethodno liječeni), u 66,5% ispitanika javila se barem jedna nuspojava. Srednje trajanje liječenja bilo je 58,4 tjedana. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (28%), mučnina (23%) i osip (16%). Ozbiljne nuspojave bile su dijabetes melitus, preosjetljivost (na lijek), upalni sindrom imunološke rekonstitucije, osip i povraćanje.

Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

*Nuspojave zabilježene s darunavirrom/ritonavirrom u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju*

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i>	
manje često	herpes simpleks
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
manje često	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
rijetko	povišen broj eozinofila
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	



manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije, preosjetljivost (na lijek)
-------------	---

<i>Endokrini poremećaji</i>	
manje često	hipotireoza, povišen tiroidni stimulirajući hormon u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija
manje često	giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, hiperglikemija, rezistencija na inzulin, sniženi lipoproteini visoke gustoće, povećan apetit, polidipsija, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica
manje često	depresija, dezorijentiranost, anksioznost, poremećaj spavanja, nenormalni snovi, noćne more, smanjen libido
rijetko	stanje konfuzije, promijenjeno raspoloženje, nemir
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, periferna neuropatija, omaglica
manje često	letargija, parestezija, hipoestezija, disgeuzija, poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, somnolencija
rijetko	sinkopa, konvulzija, ageuzija, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	konjunktivalna hiperemija, suho oko
rijetko	poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	infarkt miokarda, angina pektoris, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, tahikardija
rijetko	akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
manje često	dispneja, kašalj, epistaksa, nadraženost grla
rijetko	rinoreja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	

vrlo često	proljev
često	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, povišene amilaze u krvi, dispepsija, distenzija abdomena, flatulencija
manje često	pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, dizanje želuca, suha usta, nelagoda u abdomenu, konstipacija, povišena lipaza, podrigivanje, oralna dizestezija
rijetko	stomatitis, hematemeza, heilitis, suhe usne, obložen jezik
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena alanin aminotransferaza
manje često	hepatitis, citolitički hepatitis, hepatička steatoza, hepatomegalija, povišene transaminaze, povišena aspartat aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena gama-glutamilttransferaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i osip koji svrbi), pruritus
manje često	angioedem, generalizirani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćna znojenja, alopecija, akne, suha koža, pigmentacija noktiju
rijetko	DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboroični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, osteonekroza, mišićni spazmi, mišićna slabost, artralgija, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi
rijetko	mišićno-koštana ukočenost, artritis, ukočenost zglobova
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, nefrolitijaza, povišen kreatinin u krvi, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, nokturija, polakizurija
rijetko	snižen bubrežni klirens kreatinina
rijetko	kristalna nefropatija <sup>§</sup>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	erektilna disfunkcija, ginekomastija

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	astenija, umor
manje često	pireksija, bol u prsištu, periferni edem, malaksalost, osjećaj vrućine, iritabilnost, bol
rijetko	zimica, nenormalno osjećanje, kseroza

§ Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (revizija 2., rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

*Nuspojave zabilježene s darunavirom/kobicistatom u odraslih bolesnika*

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i Kategorija učestalosti	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	anoreksija, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nenormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljevi, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, povišeni enzimi pankreasa
manje često	akutni pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišeni jetreni enzimi
manje često	hepatitis*, citolitički hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	angioedem, pruritus, urtikarija
rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima*, Stevens-Johnsonov sindrom*
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	

često	mijalgija
manje često	osteonekroza*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
rijetko	kristalna nefropatija* <sup>§</sup>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor
manje često	astenija
<i>Pretrage</i>	
često	povišen kreatinin u krvi

\* ove nuspojave nisu prijavljene tijekom iskustva iz kliničkih ispitivanja s darunavirom/kobicistatom ali su zabilježene tijekom liječenja s darunavirom/ritonavikom, te se također mogu očekivati s darunavirom/kobicistatom.

§ Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjericama o Sažetku opisa svojstava lijeka (revizija 2., rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Osip*

U kliničkim ispitivanjima osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja. U slučajevima teške kožne reakcije vidjeti upozorenje u dijelu 4.4. U ispitivanju s jednom skupinom u kojem je darunavir od 800 mg jedanput na dan ispitivan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan i drugim antiretrovirusnim lijekovima 2,2% bolesnika prekinulo je liječenje radi osipa.

Tijekom kliničkog razvojnog programa raltegravira, u prethodno liječenih bolesnika, opažen je osip, koji je, bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost, češće opažen s režimima primjene koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi na režime koji su sadržavali samo darunavir/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez darunavira/ritonavira. Osip koji je prema mišljenju ispitivača bio povezan s lijekom, pojavio se u sličnim stopama. Stope osipa prilagođene izloženosti (svih uzroka) bile su 10,9; 4,2 odnosno 3,8 na 100 bolesnik-godina, a za osip povezan s lijekom bile su 2,4; 1,1 odnosno 2,3 na 100 bolesnik-godina. Osipi opaženi u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine i nisu rezultirali prekidom terapije (vidjeti dio 4.4).

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Mišićno-koštani poremećaji*

Povišeni CPK, mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost ovog nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### *Upalni sindrom imunološke rekonstitucije*

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i

autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Krvarenje u bolesnika s hemofilijom*

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti darunavira u kombinaciji s ritonavirovom u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednoj analizi podataka o sigurnosti dobivenim u tri ispitivanja faze II. U nastavku je navedena populacija bolesnika koja je bila procijenjena (vidjeti dio 5.1):

- 80 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina i tjelesne težine najmanje 20 kg, prethodno liječenih ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete darunavira s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 21 pedijatrijski bolesnik u dobi od 3 do < 6 godina i tjelesne težine od 10 kg do < 20 kg (16 ispitanika imalo je od 15 kg do < 20 kg), prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali darunavir oralnu suspenziju s niskom dozom ritonavira dva puta na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg, koji nisu prethodno liječeni ART-om, a inficirani su virusom HIV-1 te su primali tablete darunavira s niskom dozom ritonavira jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Općenito, sigurnosni profil primjene u ovih pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Sigurnosti darunavira u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika ocjenjivala se u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu kliničkog ispitivanja GS-US-216-0128 (prethodno liječeni, virološki suprimirani bolesnici, N = 7).

Analizom podataka o sigurnosti iz ovog ispitivanja provedenog u adolescentnih ispitanika nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi u odnosu na poznat sigurnosni profil darunavira i kobicistata u odraslih ispitanika.

#### Druge posebne populacije

##### *Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C*

Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su darunavir primijenjen istodobno s ritonavirovom od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Iskustvo akutnog predoziranja kod ljudi darunavirovom primijenjenim istodobno s kobicistatom ili niskom dozom ritonavira je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavirovom primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji poseban antidot za predoziranje darunavirom. Liječenje predoziranja darunavirom sastoji se od općenitih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da darunavir ima visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna pri značajnijem uklanjanju djelatne tvari.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE10.

#### Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze ( $K_D$  od  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u *staničama* inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

#### Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti  $EC_{50}$  u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s  $EC_{50}$  vrijednostima u rasponu od  $< 0,1$  do 4,3 nM.

Te vrijednosti  $EC_{50}$  prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od  $87 \mu M$  do  $> 100 \mu M$ .

#### Rezistencija

*In vitro* selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna ( $> 3$  godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusi odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta) pohranili su 2 do 4 aminokiselinskih supstitucija u genu proteaze. Smanjena osjetljivost virusa koji nastaju na darunavir u pokusu selekcije ne može se objasniti nastankom tih mutacija proteaza.

Podaci kliničkog ispitivanja provedenog među bolesnicima prethodno liječenih ART-om (ispitivanje *TITAN* i objedinjena analiza ispitivanja *POWER 1, 2 i 3* te *DUET 1 i 2*) pokazali su da je virološki odgovor na darunavir primijenjen istodobno s niskom dozom ritonavira bio smanjen kada su na početku ispitivanja bile prisutne ili su se razvile tijekom liječenja 3 ili više mutacija, povezane s rezistencijom na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V).

Povišenje početne promjene vrijednosti (PV)  $EC_{50}$  darunavira bilo je povezano sa smanjenim virološkim odgovorom. Kao kliničke granice identificirani su 10-struko i 40-struko povećanje. Izolati s početnim  $PV \leq 10$  puta su osjetljivi; izolati s  $PV > 10$  puta do 40 puta imaju smanjenu osjetljivost; izolati s  $PV > 40$  puta su rezistentni (vidjeti Kliničke rezultate).

Izolirani virusi u bolesnika na darunaviru/ritonaviru od 600/100 mg dva puta na dan u kojih je došlo virološkog neuspjeha zbog ponovnog porasta virusa u krvi, bili su osjetljivi na tipranavir na početku liječenja u velikoj većini su slučajeva ostali osjetljivi na tipranavir i nakon liječenja.

Najniže stope razvoja rezistentnog HIV virusa opažene su u bolesnika prethodno neliječenih

ART-om i koji su prvi put liječeni darunavirom u kombinaciji s drugim ART-om.

Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osjetljivosti na IP kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192. tjeđan	ODIN 48. tjeđan		TITAN 48. tjeđan
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan n=298
Ukupni broj viroloških neuspjeha <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ispitanici u kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i spareni genotip na početku/na kraju liječenja, koji su razvili mutacije <sup>b</sup> na ishodu ispitivanja, n/N				
Primarne (velike) IP mutacije	0/43	1/60	0/42	6/28
IP RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip na početku/na kraju liječenja koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u uspoređbi s onim na početku liječenja, n/N				
Inhibitori proteaze (IP)				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzoriran algoritam na temelju HIV-1 RNK < 50 kopija/ml, osim za ispitivanje *TITAN* (HIV-1 RNK < 400 kopija/ml)

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

Niske stope razvijanja rezistentnog HIV-1 virusa bile su uočene u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i koji su liječeni prvi put s darunavirom/kobicistatom jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART, i u bolesnika koji su prethodno liječeni ART-om bez mutacija povezanih s

rezistencijom (RAM) na darunavir koji primaju darunavir/kobicistat u kombinaciji s drugim ART. Tablica ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaza i rezistenciju na IP u virološkom neuspjehu na ishodu ispitivanja GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. tjeđan	
	Prethodno nisu liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N=18
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom <sup>a</sup> i podaci o genotipu koji je razvio mutacije <sup>b</sup> na ishodu		
Primarne (velike) IP mutacije	0/8	1/7
IP RAM	2/8	1/7



Broj ispitanika s virološkim neuspjehom <sup>a</sup> i podaci o fenotipu koji pokazuju rezistenciju na IP na ishodu ispitivanja <sup>c</sup> , n/N		
HIV IP		
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
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virološki neuspjeh definiran je kao: nikad suprimiran: potvrđena HIV-1 RNK < 1 log<sub>10</sub> smanjenje u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 50 kopija/ml u 8. tjednu; povratak: HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nakon čega slijedi potvrđena HIV-1 RNK do ≥ 400 kopija/ml ili potvrđeni > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNK porast u odnosu na najnižu točku (od engl. *nadir*); prekid liječenja sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/ml pri zadnjoj posjeti

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

<sup>c</sup> U GS-US216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

### Križna rezistencija

PV darunavira bila je manja od 10 puta za 90% od 3309 kliničkih izolata rezistentnih na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir pokazujući da virusi rezistentni na većinu IP-a ostaju osjetljivi na darunavir.

Kod viroloških neuspjeha u kliničkom ispitivanju *ARTEMIS* nije uočena križna rezistencija s drugim IP.

Kod viroloških neuspjeha u ispitivanju GS-US-216-130 nije uočena križna rezistencija s drugim HIV IP.

### Klinički rezultati

Učinak farmakokinetičkog pojačivača kobicistata na darunavir bio je procijenjen u ispitivanju faze I u zdravih dobrovoljaca kojima je darunavir od 800 mg bio primijenjen bilo s kobicistatom od 150 mg ili ritonavirovom od 100 mg jedanput na dan. Farmakokinetički parametri darunavira pojačanog s kobicistatom u stanju dinamičke ravnoteže bili su usporedivi s ritonavirovom. Za informacije o kobicistatu, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

### Odrasli bolesnici

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 150 mg kobicistata jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om i u bolesnika prethodno liječenih ART-om GS-US-216-130 je otvoreno ispitivanje faze III s jednom skupinom, koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s kobicistatom u 313 HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (295 prethodno neliječenih i 18 prethodno liječenih). Ovi bolesnici su primali darunavir 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan s osnovnim liječenjem koje je uključilo 2 aktivna NRTI-ja po izboru ispitivača.

Bolesnici inficirani s HIV-1 koji u bili pogodni za ovo ispitivanje na probiru su imali genotip koji nije pokazivao RAM za darunavir i koncentracije HIV-1 RNK u plazmi ≥ 1000 kopija/ml. Tablica ispod pokazuje podatke djelotvornosti iz analize nakon 48 tjedana iz ispitivanja GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	Prethodno neliječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N=313

HIV-1 RNK < 50 kopija/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrijednost promjene HIV-1 RNK log u odnosu na početnu (log <sub>10</sub> kopija/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

<sup>b</sup> Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Djelotvornost lijeka darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno neliječenih ART-om

Dokaz djelotvornosti darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput na dan temelji se na analizi podataka dobivenih nakon 192 tjedna randomiziranog, kontroliranog, otvorenog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, provedenog u bolesnika inficiranih virusom HIV-1, prethodno neliječenih ART-om, u kojem se uspoređivao darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan s lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (primijenjena u režimu dva puta na dan ili jedanput na dan). U obje skupine primijenjen je točno određeni osnovni režim koji se sastojao od tenofoviridizoproksilfurmarata 300 mg jedanput na dan i emtricitabina 200 mg jedanput na dan.

U tablici ispod prikazani su analizirani podaci djelotvornosti nakon 48 i 96 tjedana iz ispitivanja ARTEMIS:

ARTEMIS						
Ishodi	48. tjedan <sup>a</sup>			96. tjedan <sup>b</sup>		
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan n=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n=346	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml <sup>c</sup> Svi bolesnici	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
S početnom HIV-RNK < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
S početnom HIV-RNK > 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
S početnim brojem CD4+ stanica < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
S početnim brojem CD4+ stanica ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>

medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

<sup>a</sup> Podaci temeljeni na analizama u 48. tjednu.

<sup>b</sup> Podaci temeljeni na analizama u 96. tjednu.

<sup>c</sup> Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

<sup>d</sup> Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.

<sup>e</sup> Bolesnik koji nije završio ispitivanje ubilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s plazmatskom razinom HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran liječenju darunavirom/ritonavinom 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom Darunavir /ritonavir 600/100 mg dva puta na dan u ITT (engl. *Intent-To-Treat*) i OP (engl. *On Protocol*) populacijama. Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjednu liječenja u ispitivanju ARTEMIS. Ti su podaci održani do 192. tjedna liječenja u ispitivanju ARTEMIS.

Djelotvornost lijeka Darunavir Accord od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III u kojem se darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan naspram darunavira/ritonavira od 600/100 mg dva puta na dan u bolesnika prethodno liječenih ART-om inficirani virusom HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (tj.

V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), dok je probir HIV-1 RNK u plazmi bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti sljedeću tablicu). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Ishodi	Darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR n=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR n=296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>D</sup>
S početnom HIV-1 RNK (kopija/ml) <sup>a</sup>			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
S početnim brojem stanica (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Drugo <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

- <sup>a</sup> Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.
- <sup>b</sup> Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora.
- <sup>c</sup> Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF i CRF06\_CPX.
- <sup>d</sup> Razlika srednjih vrijednosti.
- <sup>e</sup> Prenijeta pripisana vrijednost zadnjeg opažanja.

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje darunavirom/ritonavikom od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s dozom darunavira/ritonavira od 600/100 mg dva puta na dan u ITT i OP populacijama.

Među bolesnicima prethodno liječenim ART-om, darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan ne smije se primjenjivati u bolesnika s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili s HIV-1 RNK  $\geq 100\,000$  kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Za bolesnike s podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

### Pedijatrijski bolesnici

*Pedijatrijski bolesnici koji nisu prethodno liječeni ART-om u dobi od 12 godina do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg*

**DIONE** je otvoreno ispitivanje faze II koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s niskom dozom ritonavira u 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni ART-om, u dobi od 12 godina do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg. Ovi bolesnici su primili darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Virološki odgovor bio je definiran kao sniženje HIV-1 RNK virusnog opterećenja u plazmi od najmanje 1,0 log<sub>10</sub> naspram početnih vrijednosti.

DIONE	
<i>Ishodi u 48. tjednu</i>	Darunavir/ritonavir n=12
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Postotak promjene CD4+ od početne vrijednosti <sup>b</sup>	14
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početne vrijednosti <sup>b</sup>	221
$\geq 1,0 \log_{10}$ sniženje virusnog opterećenja plazme naspram početnih vrijednosti	100%

<sup>a</sup> Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

<sup>b</sup> Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

U otvorenom ispitivanju faze II/III (GS-US-216-0128) ocjenjivale su se djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika darunavira od 800 mg u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) i najmanje 2 NRTI-ja u 7 prethodno liječenih, virološki suprimiranih adolescenata s HIV-1 infekcijom koji su težili najmanje 40 kg. Bolesnici su prethodno primali stabilan antiretrovirusni režim (tijekom najmanje 3 mjeseca), koji se sastojao od darunavira primijenjenog s ritonavikom i 2 NRTI-ja. Zatim su prešli s ritonavira na kobicistat u dozi od 150 mg jedanput na dan te nastavili primjenjivati darunavir (N = 7) i 2 NRTI-ja.

**Virološki ishodi u 48. tjednu u virološki suprimiranih adolescenata koji su prethodno primali ART**  
GS-US-216-0128

Ishodi u 48. tjednu	Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N = 7)
HIV-1 RNK < 50 kopija/ml prema <i>snapshot</i> algoritmu američke Uprave za hranu i lijekove	85,7% (6)
Medijan promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početne vrijednosti <sup>a</sup>	-6,1%
Medijan promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početne vrijednosti <sup>a</sup>	-342 stanice/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Nije provedena imputacija (opaženi podaci).

Rezultate dodatnih kliničkih ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika prethodno liječenih ART-om, vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka za darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600 mg tablete.

#### *Trudnoća i postpartalno razdoblje*

U kliničkom ispitivanju s 36 trudnica (po 18 u svakoj skupini), procijenjena je terapija darunavir/ritonavir (600/100 mg dva puta na dan ili 800/100 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja tijekom drugog i trećeg trimestra, te postpartalno. Virološki odgovor je očuvan tijekom trajanja ispitivanja u obje skupine. Prijenos bolesti s majke na dijete nije zabilježen u novorođenčadi 31 ispitanica, koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tijekom poroda. Nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom darunavira/ritonavira u HIV-1 inficiranih odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva darunavira primijenjenog istodobno s kobicistatom ili ritonavinom, ispitivana su kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod bolesnika inficiranih s HIV-1. Izloženost darunaviru bila je viša kod bolesnika inficiranih s HIV-1 nego kod zdravih ispitanika. Povišena izloženost darunaviru kod bolesnika inficiranih s HIV-1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima može se objasniti višim koncentracijama  $\alpha_1$ -kiselog glikoproteina (AAG, od engl.  *$\alpha_1$ -acid glycoprotein*) kod bolesnika inficiranih s HIV-1, što može rezultirati višim vezivanjem darunavira na AAG u plazmi i stoga višim koncentracijama u plazmi.

Darunavir se primarno metabolizira putem CYP3A. Kobicistat i ritonavir inhibiraju CYP3A te na taj način značajno povećavaju koncentracije darunavira u plazmi.

Za informacije o farmakokinetičkim svojstvima kobicistata, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

#### Apsorpcija

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo niske doze ritonavira općenito se postiže unutar 2,5–4,0 sata.

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira bila je približno 37% i porasla na približno 82% u prisutnosti ritonavira od 100 mg dva puta na dan. Ukupni učinak pospješjenja farmakokinetike ritonavinom bio je približno 14 puta veća sistemska izloženost darunaviru, kad se jednokratna doza od 600 mg darunavira dala peroralno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta na dan (vidjeti dio 4.4).

Kada se uzima bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisutnosti kobicistata ili niske doze ritonavira je niža u usporedbi s uzimanjem s hranom. Stoga se Darunavir Accord tablete moraju uzimati s kobicistatom ili ritonavinom te uz hranu. Vrsta hrane ne utječe na izloženost

darunaviru.

#### Distribucija

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na  $\alpha_1$ -kiselni glikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je  $88,1 \pm 59,0$  l (srednja vrijednost  $\pm$  SD) i povećao se na  $131 \pm 49,91$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dva puta na dan.

#### Biotransformacija

*In vitro* ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira u jetrenom CYP sustavu, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje  $^{14}\text{C}$ -darunavir na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednostruke doze od 400/100 mg darunavira s ritonavikom treba pripisati osnovnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

#### Eliminacija

Nakon doze od 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavira s ritonavikom, približno 79,5% i 13,9% primijenjene doze  $^{14}\text{C}$ -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primijenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonavikom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavikom uzetih dva puta na dan, kod 74 prethodno liječena pedijatrijska bolesnika u dobi 6 do 17 godina i tjelesnom težinom najmanje 20 kg, pokazala je da primjena darunavira/ritonavira s doziranjem ovisnim o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavikom uzetih dva puta na dan, kod 14 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi 3 do < 6 godina s tjelesnom težinom najmanje 15 kg do < 20 kg, pokazala je da doziranje ovisno o tjelesnoj težini rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 600/100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavikom uzetih jedanput na dan, kod 12 pedijatrijskih bolesnika koji nisu prethodno liječeni, u dobi od 12 do < 18 godina s tjelesnom težinom najmanje 40 kg, pokazala je da darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan rezultira izloženošću darunaviru koja je usporediva s onom kod odraslih koji primaju darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan. Stoga se isto doziranje od jedanput na dan može primijeniti kod adolescenata koji su prethodno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s tjelesnom težinom najmanje 40 kg, koji nemaju mutacije povezane s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM)\* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica  $\geq 100$  stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji s ritonavikom uzetih jedanput na dan, kod 10 pedijatrijskih prethodno liječenih bolesnika, u dobi od 3 do < 6 godina i tjelesne težine najmanje 14

kg do < 20 kg, pokazala je da je doziranje temeljeno na tjelesnoj težini rezultiralo izloženošću darunaviru, sličnoj onoj postignutoj u odraslih koji su uzimali darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru u pedijatrijskih bolesnika u rasponu dobi 3 do < 18 godina potvrdilo je izloženosti darunaviru kako je uočeno u kliničkim ispitivanjima, te je identificiralo režim doziranja za darunavir/ritonavir temeljen na tjelesnoj težini jedanput na dan za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine najmanje 15 kg koji prethodno nisu liječeni ART-om ili za prethodno liječene pedijatrijske bolesnike koji nemaju DRV-RAM\* a imaju plazmatsku HIV-1 RNK < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica  $\geq 100$  stanica  $\times 10^6/l$  (vidjeti dio 4.2).

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

Farmakokinetika darunavira od 800 mg primijenjenog istodobno s kobicistatom od 150 mg u pedijatrijskih bolesnika ispitivala se u 7 adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0128. Geometrijska srednja vrijednost izloženosti adolescenata ( $AUC_{\tau}$ ) bila je slična za darunavir, dok je za kobicistat bila 19% viša od izloženosti opažene u odraslih bolesnika koji su primali darunavir od 800 mg zajedno s kobicistatom od 150 mg u sklopu ispitivanja GS-US-216-0130. Opažena razlika u izloženosti kobicistatu nije se smatrala klinički značajnom.

	<b>Odrasli u ispitivanju GS-US-216-0130, 24. tjedan (referentna skupina)<sup>a</sup> srednja vrijednost (%CV) GLSM</b>	<b>Adolescenti u ispitivanju GS-US-216-0128, 10. dan (ispitivana skupina)<sup>b</sup> srednja vrijednost (%CV) GLSM</b>	<b>Omjer GLSM-a (90% CI) (ispitivana/referentna skupina)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Farmakokinetički parametri za darunavir</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79 – 1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7663 (25,1) 7,422	7506 (21,7) 7,319	0,99 (0,83 – 1,17)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34 – 1,48)
<b>Farmakokinetički parametri za kobicistat</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95 – 1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00 – 1,35)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51 – 3,22)

<sup>a</sup> Podaci za 24. tjedan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primali 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

<sup>b</sup> Podaci za 10. dan prikupljeni u ispitanika podvrgnutih intenzivnom farmakokinetičkom ispitivanju koji su primili 800 mg darunavira i 150 mg kobicistata.

<sup>c</sup> N = 59 za  $AUC_{\tau}$  i  $C_{\tau}$ .

<sup>d</sup> Koncentracija prije primjene doze (0 sati) koristila se kao zamjena za koncentraciju nakon 24 sata za potrebe procjenjivanja vrijednosti  $AUC_{\tau}$  i  $C_{\tau}$  u ispitivanju GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N = 57 za  $C_{\tau}$  (GLSM) u ispitivanju GS-US-216-0130 i N = 5 za  $C_{\tau}$  (GLSM) u ispitivanju GS-US-216-0128.

GLSM (engl. *geometric least-squares mean*), geometrijska srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata; CV (engl. *coefficient of variation*), koeficijent varijacije.

#### *Starije osobe*

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka kod HIV-om inficiranih bolesnika (n=12, dob  $\geq 65$ ) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina)

(vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike iznad dobi od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

#### *Spol*

Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

#### *Oštećenje bubrega*

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže s  $^{14}\text{C}$ -darunavirom s ritonavirovom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega, analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka pokazala je da kod bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem bubrega nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n=20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje jetre*

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza darunavira primijenjenog istodobno s ritonavirovom (600/100 mg) dva puta na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n=8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n=8) oštećenjem jetre usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Unatoč tome, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se Darunavir Accord mora primjenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

#### *Trudnoća i postpartalno razdoblje*

Ukupna izloženost darunaviru i ritonaviru nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan i darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dio antiretrovirusnog liječenja bila je općenito niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Ipak, farmakokinetički parametri nevezanog darunavira (tj. aktivnog), bili su manje sniženi tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, zbog povišenja nevezane frakcije darunavira tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje.

<b>Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan, kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i postpartalnog razdoblja</b>			
<b>Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Drugo tromjesečje trudnoće (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Treće tromjesečje trudnoće (n=12)</b>	<b>Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) (n=12)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
$C_{\min}$ , ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

<sup>a</sup> n=10 for AUC<sub>12h</sub>



<b>Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i postpartalnog razdoblja</b>			
<b>Farmakokinetika ukupnog darunavira</b> (srednja vrijednost ± SD)	<b>Drugo tromjesečje trudnoće</b> (n=17)	<b>Treće tromjesečje trudnoće</b> (n=15)	<b>Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana)</b> (n=16)
$C_{max}$ , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  i  $C_{min}$  bile su 28%, 26% odnosno 26% niže, uspoređujući s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti za ukupni darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  i  $C_{min}$  bile su 18%, 16% niže, odnosno 2% više, uspoređujući s postpartalnim razdobljem.

U žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput dnevno tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  bile su 33%, 31% i 30% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  za ukupni darunavir bile su 29%, 32% odnosno 50% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

Liječenje darunavir/kobicistatom od 800/150 mg primijenjenog jedanput na dan tijekom trudnoće rezultira niskom izloženosti darunaviru. U žena koje uzimaju darunavir/kobicistat tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina  $C_{min}$ . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti niže).

<b>Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju</b>			
<b>Farmakokinetika ukupnog darunavira</b> (srednja vrijednost ± SD)	<b>Drugo tromjesečje trudnoće</b> (n=7)	<b>Treće tromjesečje trudnoće</b> (n=6)	<b>Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana)</b> (n=6)
$C_{max}$ , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$ , i  $C_{min}$  kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$ , i  $C_{min}$  kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke

izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. Kod glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primijećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). Kod štakora, kombinacija darunavira s ritonavirom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroznih otočića u pankreasu (samo kod mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije nađena veća toksičnost ciljnih organa pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razina izloženosti ispod onih (AUC - 0,5 puta) klinički preporučenih doza za ljude. Pri istim razinama doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem darunavirom kod štakora i kunića, a niti kod miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine kod mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. Kod mladih štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja.

Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego kod odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek kod mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivim s onim opaženim kod odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, darunavir s niskom dozom ritonavira ne smije se primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira kod miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bilo je opaženo kod mužjaka i ženki obje vrste.

Folikularni stanični adenom štitnjače zabilježen je kod muških štakora. Primjena darunavira nije uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače kod glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je kod štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC), bila je veća između 0,4 i 0,7 puta

(kod miševa) te 0,7 i 1 puta (kod štakora), u odnosu na opaženu izloženost kod ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti kod ljudi, primijećene su promjene na bubrezima kod miševa (nefroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Unutarnja faza

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
povidon K30  
krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Vanjska faza

magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

Ovojnica (crvena) sastoji se od:

poli(vinilnog alkohola)  
makrogola  
željezovog oksida, crvenog (E172)  
talka  
titanijevog dioksida (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kartonska kutija sadrži bijelu, neprozirnu bočicu od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim (PP) zatvaračem s navojem sigurnim za djecu i zavarenom zaštitnom folijom te uputu o lijeku.

Veličine pakiranja:

Jedna ili tri bočice s 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7 , Warszawa, Mazowieckie,  
02-677, Poljska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-056662145

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

21. veljača 2019/ 29. studeni 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15.02.2024.