

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Darunavir Accord 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Darunavir Accord 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Darunavir Accord 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης (ως προπυλενογλυκολική δαρουναβίρη).

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,2496 mg λάκας αλουμινίου με πορτοκαλοκίτρινη χρωστική FCF (E110).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75,94 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 55,55 mg προπυλενογλυκόλης.

Darunavir Accord 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως προπυλενογλυκολική δαρουναβίρη).

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 151,88 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 111,1 mg προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Darunavir Accord 400 mg

Ανοιχτό πορτοκαλί ωοειδές δισκίο, που έχει εγχάραξη «400» στη μία πλευρά, με διαστάσεις: Μήκος: 18,2±0,2 mm, πλάτος: 9,2±0,2 mm και πάχος: 5,7±0,4 mm.

Darunavir Accord 800 mg

Σκούρο κόκκινο ωοειδές δισκίο, που έχει εγχάραξη «800» στη μία πλευρά, με διαστάσεις: Μήκος: 21,4±0,2 mm, πλάτος: 10,8±0,2 mm και πάχος: 8,0±0,4 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Darunavir Accord, συγχρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Το Darunavir Accord, συγχρηγούμενο με κομπισιστάτη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Darunavir Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να παρέχουν κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg:

- που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (βλέπε παράγραφο 4.2).
- που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA <100.000

αντίγραφο/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$. Προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με δαρουναβίρη σε τέτοιους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), ο έλεγχος του γονότυπου πρέπει να καθοδηγεί τη χρήση της δαρουναβίρης (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με Darunavir Accord, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιούνται η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Επομένως, η δαρουναβίρη ενδέχεται να έχει διαφορετικές αντενδείξεις και συστάσεις σε σχέση με τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με τη ριτοναβίρη ή τη κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Δοσολογία

Το Darunavir Accord πρέπει να χορηγείται πάντα από του στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, η οποία χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με Darunavir Accord. Η κομπισιστάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε σχήματα δύο φορές την ημέρα ή για χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Η δαρουναβίρη μπορεί να διατίθεται ως πόσιμο εναιώρημα για χρήση σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία δαρουναβίρης.

Ενήλικοι ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg ή 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντεθεί το δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα.

Ενήλικοι ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα έχουν ως ακολούθως:

- Σε ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφο/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.1), μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg ή 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντεθεί το δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα.
- Σε όλους τους άλλους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ή εάν δεν είναι διαθέσιμος ο έλεγχος για το γονότυπο HIV-1, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με τροφή. Βλέπε τις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg.

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

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή. Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται με δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται με δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα έχουν ως ακολούθως:

- Σε ασθενείς με εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς DRV-RAM* οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.1), μπορεί να χρησιμοποιηθεί δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg ή 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντεθεί το δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα.
- Για όλους τους άλλους ασθενείς με εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ή για τους οποίους η εξέταση για γονότυπο HIV-1 δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα που περιγράφεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg.

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

Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων

Σε περίπτωση που η ημερήσια δόση της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν αυτό διαπιστωθεί αργότερα από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Η οδηγία αυτή βασίζεται στην ημιπερίοδο ζωής της δαρουναβίρης παρουσία της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 24 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε αυτό τον πληθυσμό είναι διαθέσιμη περιορισμένη πληροφόρηση και για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και μια επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας. Έτσι, η δαρουναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία Γ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που

υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η κομπισιστάτη αναστέλλει τη σωληναριακή έκκριση κρεατινίνης και ενδέχεται να προκαλέσει μέτριες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μέτριες μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης. Επομένως, η χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης ως τρόπου εκτίμησης της ικανότητας νεφρικής απομάκρυνσης ενδέχεται να είναι παραπλανητική. Η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής της δαρουναβίρης θα πρέπει, επομένως, να μην ξεκινά να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min εάν οποιοσδήποτε συγχορηγούμενος παράγοντας απαιτεί προσαρμογή της δόσης με βάση την κάθαρση κρεατινίνης: π.χ. εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (π.χ. ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διποβοξιλική αδεφοβίρη.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Darunavir Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς DRV-RAM* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ \geq 100 κύτταρα x 10⁶/l, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σχήμα 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή.

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

Για δοσολογικές συστάσεις σε παιδιά βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg.

Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί με δαρουναβίρη δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Κύηση και μετά τον τοκετό

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.

Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το Darunavir Accord με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία Γ) ηπατική δυσλειτουργία.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της αναμενόμενης μείωσης των συγκεντρώσεων δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα και του δυναμικού απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη:

- Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A ριφαμπικίνη και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*). Η συγχορήγηση αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα, κάτι το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και σε πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη, όχι όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη:

- Η δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A αντενδείκνυται, καθώς αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε κομπισιστάτη και δαρουναβίρη οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A περιλαμβάνουν π.χ. την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοβαρβιτάλη και τη φαινυτοΐνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη αναστέλλει την αποβολή των δραστικών ουσιών των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα αντενδείκνυται (εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη). Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη
- αμιωδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- παράγωγα εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από του στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφίλη - όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανάπτυξη ανοχής.

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από του στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Για αυτόν το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με Darunavir Accord.

Η αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται η μεταβολή της δόσης της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική για κορεσμό της δέσμευσης. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση μία φορά την ημέρα

Η χρήση δαρουναβίρης σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από ≥ 2 NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση δαρουναβίρης δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Κύηση

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου 90% μείωση των επιπέδων C_{min} (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Ηλικιωμένοι

Επειδή υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της δαρουναβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονταν από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (<0,1%) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Η δαρουναβίρη πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Το εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το Darunavir Accord πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με δαρουναβίρη. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας Β ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη, χρησιμοποιούμενης σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση ή ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με δαρουναβίρη χρησιμοποιούμενης σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξεταστεί άμεσα η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Εξαιτίας μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης για τη δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω της αναστολής της σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν η δαρουναβίρη χορηγείται μαζί με κομπισιστάτη σε ασθενείς, στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή των δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.2 και ΠΧΠ κομπισιστάτης).

Αυτή τη στιγμή διατίθενται ανεπαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό του εάν η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και κομπισιστάτης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με σχήματα που περιλαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη χωρίς κομπισιστάτη.

Αιμοφιλικόί ασθενείς

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάρθρωσης σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικόί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Πρέπει να δίνεται

οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπη απλού και έρπη ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τις συνιστώμενες. Επομένως, οι επιδράσεις στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να υποεκτιμηθούν και πιθανώς να ενδεικνύεται η κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρεις πληροφορίες ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

Η δαρουναβίρη έχει διαφορετικό προφίλ αλληλεπιδράσεων ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη:

- Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με την κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A: επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης και ισχυρών επαγωγών του CYP3A αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χρήση με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριφαμπικίνη και φυτικά προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

- Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν έχει επαγωγική δράση σε ένζυμα ή πρωτεΐνες μεταφοράς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, ειδικά εάν οι δόσεις των τυχόν ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χρήσης της ριτοναβίρης ως ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C_{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα. Βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg περιέχουν λάκα αλουμινίου με πορτοκαλοκίτρινη χρωστική FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg, 800 mg περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg, 800 mg περιέχουν προπυλενογλυκόλη.

Τα δισκία Darunavir Accord 400 mg περιέχουν 55,55 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Η συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα της αλκοολικής αφυδρογονάσης, όπως η αιθανόλη, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά.

Τα δισκία Darunavir Accord 800 mg περιέχουν 111,1 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Η συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα της αλκοολικής αφυδρογονάσης, όπως η αιθανόλη, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με το εάν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Οι συστάσεις που δίνονται για την ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται, επομένως, να διαφέρουν ανάλογα με το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), και απαιτείται, επίσης, προσοχή κατά τη διάρκεια της πρώτης θεραπείας σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (ριτοναβίρη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A θα αναμένονταν να αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα και, κατά συνέπεια, της δαρουναβίρης, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επαγωγείς του CYP3A που αντενδείκνυται περιλαμβάνουν π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο και λοπιναβίρη.

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, κάτι το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν συνιστάται και απαιτείται προσοχή. Οι εν λόγω αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων που ακολουθεί (π.χ. ινδιναβίρη, συστηματικά χορηγούμενες αζόλες, όπως κετοκοναζόλη και κλοτριμαζόλη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A, και η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται, επομένως, να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη δαρουναβίρη στο πλάσμα. Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη ριτοναβίρη: η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. υπερικό/βαλσαμόχορτο, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, βοσεπρεβίρη,

τελαπρεβίρη, φλουτικαζόνη και βοσεντάνη) δεν συνιστάται (βλέπε πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Για τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ισχύουν οι ίδιες συστάσεις ανεξάρτητα από το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη (βλέπε την παραπάνω παράγραφο).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gr. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gr μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή την παράταση της θεραπευτικής τους δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία περίπου 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η κομπισιστάτη 150 mg όταν χορηγείται μαζί με δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα ενισχύει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δαρουναβίρης με τρόπο ανάλογο της ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.2). Για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με ενισχυτικό παράγοντα της φαρμακοκινητικής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 έδειξε μια αύξηση στη δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να οφείλονται στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική τους δράση.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγλιταζόνη, η ρεπαγλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να μειώσουν ή να βραχύνουν τη θεραπευτική τους δράση.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και βοσεντάνη, βλέπε Πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη

Οι συστάσεις για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη επαρκούν, επίσης, για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη κομπισιστάτη σε σχέση με τα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2D6, P-γλυκοπρωτεΐνης, OATP1B1 και OATP1B3 (βλέπε αντενδείξεις και συστάσεις που παρουσιάζονται στην παραπάνω παράγραφο). Η κομπισιστάτη 150 mg όταν χορηγείται μαζί με δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα ενισχύει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δαρουναβίρης με τρόπο ανάλογο της ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (εμφανίζονται με # στον παρακάτω πίνακα) έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Επομένως, οι επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιούνται η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Η δαρουναβίρη ενδέχεται επομένως να έχει διαφορετικές συστάσεις για ταυτόχρονη χρήση με άλλη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το αν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη, οι οποίες να παρουσιάζονται στον πίνακα. Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, εκτός και εάν αναφέρεται ειδικότερα. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου όρου το οποίο βρίσκεται εντός (\leftrightarrow), κάτω (\downarrow) ή άνω (\uparrow) του εύρους 80-125% (η μη προσδιοριζόμενη αναγράφεται ως “ND”).

Στον παρακάτω πίνακα, συγκεκριμενοποιείται ο ειδικός ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής όταν οι συστάσεις διαφέρουν. Όταν η σύσταση είναι ίδια για τη δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης ή κομπισιστάτης, χρησιμοποιείται ο όρος «ενισχυμένη δαρουναβίρη».

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με τη δαρουναβίρη για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχορήγηση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα	Αλληλεπίδραση - Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)	Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV		
<i>Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης</i>		
Δολουτεγκραβίρη	Δολουτεγκραβίρη AUC \downarrow 22% Δολουτεγκραβίρη C _{24h} \downarrow 38%	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η δολουτεγκραβίρη μπορεί να

	<p>Δολουτεγκραβίρη C_{max} ↓ 11%</p> <p>δαρουναβίρη ↔*</p> <p>*Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής</p>	<p>χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p>
Ραλτεγκραβίρη	<p>Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.</p>	<p>Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
Νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)		
<p>Διδανοσίνη</p> <p>400 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>διδανοσίνη AUC ↓ 9%</p> <p>διδανοσίνη C_{min} ND</p> <p>διδανοσίνη C_{max} ↓ 16%</p> <p>δαρουναβίρη AUC ↔</p> <p>δαρουναβίρη C_{min} ↔</p> <p>δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη του συνδυασμού ενισχυμένης δαρουναβίρης με τροφή</p>
<p>Δισοπροξιλική τενοφοβίρη</p> <p>245 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>τενοφοβίρη AUC ↑ 22%</p> <p>τενοφοβίρη C_{min} ↑ 37%</p> <p>τενοφοβίρη C_{max} ↑ 24%</p> <p>#δαρουναβίρη AUC ↑ 21%</p> <p>#δαρουναβίρη C_{min} ↑ 24%</p> <p>#δαρουναβίρη C_{max} ↑ 16%</p> <p>(↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάκια)</p>	<p>Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν η ενισχυμένη δαρουναβίρη χορηγείται σε συνδυασμό με τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της τενοφοβίρης.</p>
<p>Εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη</p> <p>Αλαφεναμίδη</p>	<p>Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔</p> <p>Τενοφοβίρη ↑</p>	<p>Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>
<p>Αβακαβίρη</p> <p>Εμτρισιταβίνη</p> <p>Λαμβουδίνη</p> <p>Σταβουδίνη</p> <p>Ζιδοβουδίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην</p>

	νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και την ενισχυμένη δαρουναβίρη.	παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της εμτρισιταβίνης ή της λαμβουδίνης.
Μη νουκλεο(σ/τ)ιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C _{min} ↑ 17% εφαβιρένζη C _{max} ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↓ 31% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την αναστολή του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C _{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C _{min} ↓ 49% ετραβιρίνη C _{max} ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C _{min} ↑ 47% νεβιραπίνη C _{max} ↑ 18% #οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα (↑ νεβιραπίνης από την αναστολή του CYP3A)	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

<p>Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη C_{min} ↑ 178% ριλπιβιρίνη C_{max} ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C_{min} ↓ 11% δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ριλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
<p>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης †</p>		
<p>Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C_{min} ↑ 52% αταζαναβίρη C_{max} ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά την ημέρα έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα.</p>	<p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
<p>Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C_{min} ↑ 125% ινδιναβίρη C_{max} ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C_{min} ↑ 44% #δαρουναβίρη C_{max} ↑ 11%</p> <p>Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές την ημέρα. Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα.</p>	<p>Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές την ημέρα στα 600 mg δύο φορές την ημέρα, σε περίπτωση δυσανεξίας.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
<p>Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 42% #δαρουναβίρη C_{max} ↓ 17%</p>	<p>Δεν συνιστάται ο συνδυασμός της δαρουναβίρης συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης με</p>

	<p>σακουναβίρη AUC ↓ 6%</p> <p>σακουναβίρη C_{min} ↓ 18%</p> <p>σακουναβίρη C_{max} ↓ 6%</p> <p>Σακουναβίρη: σύγκριση σακουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές την ημέρα</p> <p>Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα.</p>	<p>σακουναβίρη.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχωρήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – με συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης[†]		
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>λοπιναβίρη AUC ↑ 9%</p> <p>λοπιναβίρη C_{min} ↑ 23%</p> <p>λοπιναβίρη C_{max} ↓ 2%</p> <p>δαρουναβίρη AUC ↓ 38%‡</p> <p>δαρουναβίρη C_{min} ↓ 51%‡</p> <p>δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21%‡</p> <p>λοπιναβίρη AUC ↔</p> <p>λοπιναβίρη C_{min} ↑ 13%</p> <p>λοπιναβίρη C_{max} ↑ 11%</p> <p>δαρουναβίρη AUC ↓ 41%</p> <p>δαρουναβίρη C_{min} ↓ 55%</p> <p>δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21%</p> <p>‡ βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης</p>	<p>Εξαιτίας μιας μείωσης στην έκθεση (AUC) της δαρουναβίρης κατά 40%, κατάλληλες δόσεις του συνδυασμού δεν έχουν καθιερωθεί. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305%</p> <p>μαραβιρόκη C_{min} ND</p> <p>μαραβιρόκη C_{max} ↑ 129%</p> <p>οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα</p>	<p>Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχωρηγείται με την ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α₁-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
<p>Αλφουζοσίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ		
<p>Αλφαιντανύλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιντανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να αναστέλλεται από την ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιντανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.</p>

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Μεξιλετίνη Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη Βεπριδίλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδίνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγησή τους με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αμιοδαρόνης, βεπριδίλης, δρονεδαρόνης, ιβαμπραδίνης, κινιδίνης ή ρανολαζίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση</p>	<p>διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C_{min} ND διγοξίνη C_{max} ↑ 29% (↑ διγοξίνης από πιθανή αναστολή της P-gp)</p>	<p>Δεδομένου ότι η διγοξίνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοξίνης σε περίπτωση που η διγοξίνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.</p>
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
<p>Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C_{min} ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C_{max} ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C_{min} ↑ 1% #δαρουναβίρη C_{max} ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες όταν συνδυάστηκαν με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. (↑ κλαριθρομυκίνης από την αναστολή του CYP3A και πιθανά την αναστολή της P-gp)</p>	<p>Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά στη συνιστώμενη δόση.</p>
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ		
<p>Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού. (αναστολή του CYP3A και/ή της-P-gp).</p>	<p>Η χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.</p>
<p>Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη</p>

	οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη.	αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη αναμένονται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα. Η χρήση αυτών των φαρμάκων με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C _{min} ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C _{max} ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 15% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Εάν χρειαστεί να συνδυαστεί η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως να χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης. Η χρήση καρβαμαζεπίνης με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κλοναζεπάμης.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Παροξετίνη	παροξετίνη AUC ↓ 39%	Εάν τα αντικαταθλιπτικά

<p>20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτιλίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νοτριπτιλίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη C_{min} ↓ 37% παροξετίνη C_{max} ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C_{min} ↓ 49% σερτραλίνη C_{max} ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 6% #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, η δαρουναβίρη/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A). Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A).</p>	<p>συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη, πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.</p> <p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχορηγείται ενισχυμένη δαρουναβίρη με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
<p>Μετφορμίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα. (αναστολή του MATE1)</p>	<p>Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη. (δεν εφαρμόζεται για δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με ριτοναβίρη)</p>
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ		
<p>Δομπεριδόνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένη δαρουναβίρη αντενδείκνυται.</p>
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
<p>Βορικοναζόλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχορηγείται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη. (αναστολή των ενζύμων του CYP450)</p>	<p>Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.</p>

<p>Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη</p> <p>Κλοτριμαζόλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα και η ποζακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gr).</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC_{24h} ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)</p>	<p>Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.</p>
--	--	---

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ

<p>Κολχικίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της κολχικίνης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης).</p>	<p>Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με ενισχυμένη δαρουναβίρη, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη με ενισχυμένη δαρουναβίρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
------------------	---	--

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ

<p>Αρτεμεθέρη/Λουμεφαντρίνη η 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48 και 60</p>	<p>αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C_{min} ↔ αρτεμεθέρη C_{max} ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C_{min} ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C_{max} ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C_{min} ↑ 126% λουμεφαντρίνη C_{max} ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C_{min} ↓ 13% δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Ο συνδυασμός της ενισχυμένης δαρουναβίρης και της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές στη δόση, ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.</p>
--	--	---

ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ

<p>Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις</p>	<p>Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και</p>
------------------------------------	--	--

	<p>συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με μικρή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.</p>	<p>της ενισχυμένης δαρουναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC^{**} ↑ 55% ριφαμπουτίνη C_{min}^{**} ↑ ND ριφαμπουτίνη C_{max}^{**} ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C_{min} ↑ 68% δαρουναβίρη C_{max} ↑ 39% ^{**} άθροισμα των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετύλο μεταβολίτης)</p> <p>Η μελέτη αλληλεπίδρασης έδειξε μια συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μία φορά την ημέρα μόνο και με 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-<i>O</i>-δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του αθροίσματος των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετύλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C_{max} παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη δόση αναφοράς των 150 mg μία φορά την ημέρα.</p> <p>(Η ριφαμπουτίνη είναι ένας επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Μια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν η δαρουναβίρη</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μια μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη.</p> <p>Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης.</p> <p>Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.</p> <p>Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, η αύξηση στην έκθεση σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν εγγυάται μια προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρης/ριτοναβίρη.</p> <p>Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο, η μείωση αυτή της δόσης κατά 75% εφαρμόζεται επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p> <p>Η συγχωρήγηση δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με κομπισιστάτη και ριφαμπουτίνη δεν συνιστάται.</p>

	συγχορηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης συγχορηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα).	
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ		
Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνη και ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.
Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη		
ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
Περφенаζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή της P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη		Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται

Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	ταυτόχρονα με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχορηγήθηκαν με 50 μg ενδορινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ αντιθέτως τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82 - 89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Οι συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορινικά χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα είναι ακόμα άγνωστες. Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορρινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δε συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή αντισταθμίζει τον κίνδυνο, και σε αυτήν την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση άλλων κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. ενδορρινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
Βοσεντάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με

	<p>χρήση της βοσεντάνης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βοσεντάνης στο πλάσμα. Η βοσεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη βοσεντάνη.</p> <p>Η συγχορήγηση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη και βοσεντάνη δεν συνιστάται.</p>
--	---	---

ΑΝΤΙΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)

NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης

Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
Βοσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές την ημέρα	<p>βοσεπρεβίρη AUC ↓ 32% βοσεπρεβίρη C_{min} ↓ 35% βοσεπρεβίρη C_{max} ↓ 25% δαρουναβίρη AUC ↓ 44% δαρουναβίρη C_{min} ↓ 59% δαρουναβίρη C_{max} ↓ 36%</p>	<p>Δεν συνιστάται να συγχορηγείται ενισχυμένη δαρουναβίρη και βοσεπρεβίρη.</p>
Γλικαπρεβίρη/πιβρεντασβίρη	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γλικαπρεβίρη και πιβρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή OATP1B1/3)</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με γλικαπρεβίρη/πιβρεντασβίρη.</p>
Σιμεπρεβίρη	<p>σιμεπρεβίρη AUC ↑ 159% σιμεπρεβίρη C_{min} ↑ 358% σιμεπρεβίρη C_{max} ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↑ 18% δαρουναβίρη C_{min} ↑ 31% δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Η δόση της σιμεπρεβίρης σε αυτήν την μελέτη αλληλεπιδράσεων ήταν 50 mg όταν συγχορηγήθηκαν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, συγκριτικά με 150 mg στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμεπρεβίρη.</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και σιμεπρεβίρης.</p>

ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Υπερικό/Βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ή των ενισχυτικών αυτής παραγόντων της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης</p>
--	--	--

		η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το υπερικό/βαλσαμόχορτο.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ HMG Co-A		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.3)
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C _{max} ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% ^Ω ατορβαστατίνη C _{max} ↑ 319% ^Ω ατορβαστατίνη C _{min} ND ^Ω Ω με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται η έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά την ημέρα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% [¶] πραβαστατίνη C _{min} ND πραβαστατίνη C _{max} ↑ 63% [¶] παρατηρήθηκε αύξηση έως και πέντε φορές σε μια περιορισμένη υποομάδα ασθενών	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 144% με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% [§] ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 277% [§] ροσουβαστατίνη C _{min} ND [§] [§] με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχορηγούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ H₂-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Ρανιτιδίνη	#δαρουναβίρη AUC ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί

150 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔	να συγχρηγηθεί με ανταγωνιστές των H_2 -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχρηγήση. Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C_{min} ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C_{max} ↓ 24% Αντίθετα, η δαρουναβίρη/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα (βλέπε ΠΧΠ της κομπισιστάτης).	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχρηγήση με το ενισχυμένο δαρουναβίρη. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης μεθαδόνης όταν συγχρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά την ημέρα	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C_{min} ↔ βουπρενορφίνη C_{max} ↓ 8% νορ-βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ-βουπρενορφίνη C_{min} ↑ 71% νορ-βουπρενορφίνη C_{max} ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C_{min} ND ναλοξόνη C_{max} ↔	Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ-βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχρηγείται με ενισχυμένο δαρουναβίρη, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξυκωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχρηγήση ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αναλγητικά.

	CYP3A)	
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
<p>Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>δροσπιρενόνη AUC ↑ 58%[€] δροσπιρενόνη C_{min} ND[€] δροσπιρενόνη C_{max} ↑ 15%[€] αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30%[€] αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ND[€] αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 14%[€] [€] με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ↓ 62%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 32%^β νορεθινδρόνη AUC ↓ 14%^β νορεθινδρόνη C_{min} ↓ 30%^β νορεθινδρόνη C_{max} ↔^β ^β με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη</p>	<p>Όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας</p> <p>Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας</p> <p>Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης[#], παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλντεναφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλντεναφίλης 100 mg μόνο και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλντεναφίλης σε συγχωρήγηση με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και ενισχυμένης δαρουναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ενισχυμένη δαρουναβίρη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση της ενισχυμένης δαρουναβίρης με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλντεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της ταδαλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>
<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης</p> <p>Σιλντεναφίλη Ταδαλαφίλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της ταδαλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχωρήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών</p>

		<p>διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής).</p> <p>Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και σιλντεναφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
<p>Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από του στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A.</p> <p>Η συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση στα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, κάτι τέτοιο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU) ή σε παρόμοιες συνθήκες, οι οποίες διασφαλίζουν στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Ενισχυμένη δαρουναβίρη με τριαζολάμη ή από του στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ		
<p>Δαποξετίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με δαποξετίνη αντενδείκνυται.</p>
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
<p>Φεσοτεροδίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Χρήση με προσοχή.</p>

Σολιφενασίνη		Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης
--------------	--	--

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

† Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης δαρουναβίρης με 100 mg ριτοναβίρης και οποιοδήποτε άλλου HIV PI (π.χ.(φως)αμπρεναβίρη, νελφίναβίρη και τιπραναβίρη) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικά δεν συνιστάται η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.

‡ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από πειραματόζωα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Darunavir Accord συγχρησιμοποιείται με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο παιδί. Η θεραπεία με Darunavir Accord/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Darunavir Accord/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν κάτω από οποιαδήποτε περίπτωση, εάν λαμβάνουν δαρουναβίρη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για τη δράση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα σε αρουραίους με θεραπεία δαρουναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωγές που περιείχαν δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι άρχισαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα), 51,3% των ατόμων εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση των 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που διαπιστώθηκε με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτό χαρακτηριζόταν από ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση των 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα ήταν 162,5 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής Φάσης III GS-US-216-130 με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (N=313 άτομα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και άτομα με εμπειρία στη θεραπεία), το 66,5% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν οι 58,4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η διάρροια (28%), η ναυτία (23%) και το εξάνθημα (16%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερευαισθησία (σε φάρμακο), το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, το εξάνθημα και ο έμετος.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	

όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	ουρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση του αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία
όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγγυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, δυσλειτουργία της μνήμης, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	

πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμυλάση αίματος, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγές, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχριστη γλώσσα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση των νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία, αυξημένη ποσότητα ούρων

σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος
σπάνιες	ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξηρότητα

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικους ασθενείς

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>		
	συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
	όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		
	συχνές	ανορεξία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερλιπιδαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		
	συχνές	ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		
	πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
	πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
	συχνές	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
	όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		
	συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	όχι συχνές	ηπατίτιδα*, κυτταρολυτική ηπατίτιδα*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
	πολύ συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνησμώνες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)
	συχνές	αγγειοοίδημα, κνησμός, κνίδωση
	σπάνιες	αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, σύνδρομο Stevens- Johnson*
	μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		

συχνές	μυαλγία
όχι συχνές	οστεονέκρωση*
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναικομαστία*
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	κόπωση
όχι συχνές	εξασθένιση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος

* αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου δεν έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αλλά έχουν σημειωθεί κατά τη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και ενδέχεται να αναμένονται επίσης με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, συχνά εμφανιζόταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και αποκαθίστατο με τη συνέχιση της χορήγησης. Σε περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλέπε την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4. Σε μία μελέτη ενός σκέλους, η οποία διερεύνησε τα 800 mg δαρουναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα και άλλα αντιρετροϊκά, το 2,2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ασχέτως υπαιτιότητας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που προσαρμόστηκαν στην έκθεση (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωπόετη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωπόετη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα λιπιδίων και γλυκόζης στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπάνια ραβδομύλυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART).

Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος

έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία σε αιμορροφιλικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας στις 48 εβδομάδες από τρεις δοκιμές Φάσης II. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg που έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως <20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) που έλαβαν πόσιμο εναιώρημα δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ της ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ηπατίτιδας B ή/και ηπατίτιδας C

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν εμπειρία με θεραπεία που ελάμβαναν δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284,15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα μόνη της και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με δαρουναβίρη. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με δαρουναβίρη αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επειδή η

δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι ωφέλιμη στη σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Αντιική δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικών απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοπύρηνια κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη εμφανίζει αντιική δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC_{50} να κυμαίνονται από $< 0,1$ έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές EC_{50} είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως $> 100 \mu M$.

Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV-1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί ήταν ανίκανοι να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Επιλεγμένοι ιοί σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23-50 φορές) παρουσίασαν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη TITAN και συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών POWER 1, 2 και 3 και των μελετών DUET 1 και 2) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση στη δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Ανθεκτικότητα (RAMs) της δαρουναβίρης (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην EC_{50} (Fold Change, FC) σχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Αναγνωρίστηκαν μια κατώτερη και ανώτερη κλινική διακοπή των 10 και 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC \leq 10$ κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC > 10$ έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC > 40$ είναι ανθεκτικά (βλέπε Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που έπαιρναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι

στην τιπραναβίρη στην έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία από θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια της ευαισθησίας στους αναστολείς της πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στα τελικά σημεία των μελετών *ARTEMIS*, *ODIN* και *TITAN*.

	ARTEMIS 192 Εβδομάδες	ODIN 48 Εβδομάδες		TITAN 48 Εβδομάδες
	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=294	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=296	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις ^b στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που έδειξαν απώλεια της ευαισθησίας σε αναστολείς της πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο σε σχέση με την έναρξη, n/N				
Αναστολέας πρωτεάσης (PI)				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Αλγόριθμος TLOVR censored χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη μελέτη *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

^b Κατάλογοι IAS-USA

Χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών HIV-1 ιών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς RAMs δαρουναβίρης που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων της πρωτεάσης HIV-1 και της αντοχής στους PIs σε ιολογικές αποτυχίες στο καταληκτικό σημείο της δοκιμής GS-US-216-130.

GS-US-216-130 48 Εβδομάδες		
	Χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=295	Με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=18
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσει μεταλλάξεις ^β στο καταληκτικό σημείο, n/N		
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI PI RAMs	0/8 2/8	1/7 1/7
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα φαινότυπου που αναπτύσσει αντοχή στους PIs στο καταληκτικό σημείο ^γ , n/N		
HIV PI		
δαρουναβίρη	0/8	0/7
αμπρεναβίρη	0/8	0/7
αταζαναβίρη	0/8	0/7
ινδιναβίρη	0/8	0/7
λοπιναβίρη	0/8	0/7
σακουιναβίρη	0/8	0/7
τιπραναβίρη	0/8	0/7

^α Η ιολογική αποτυχία ορίστηκε ως: δεν έχει σημειωθεί ποτέ καταστολή: επιβεβαιωμένη μείωση HIV-1 RNA < 1 log₁₀ από την αρχική τιμή και ≥ 50 αντίγραφα/ml στην εβδομάδα-8, επανεμφάνιση: HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ακολουθούμενα από επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA έως ≥ 400 αντίγραφα/ml ή επιβεβαιωμένη αύξηση > 1 log₁₀ HIV-1 RNA από το ναδίρ, διακοπές με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml στην τελευταία επίσκεψη

^β Κατάλογοι IAS-USA

^γ Στη δοκιμή GS-US216-130 ο αρχικός φαινότυπος δεν ήταν διαθέσιμος

Διασταυρούμενη αντοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη του 10 για το 90% των 3.309 κλινικά απομονωθέντων στελεχών που ήταν ανθεκτικά στην αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή στην τιπραναβίρη, καταδεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs, παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής *ARTEMIS* δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης (Pis).

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής GS-US-216-130 δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους HIV Pis.

Κλινικά αποτελέσματα

Η ενισχυτική δράση της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης στη δαρουναβίρη αξιολογήθηκε σε μία μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα, στα οποία χορηγήθηκε δαρουναβίρη 800 mg είτε με κομπισιστάτη στα 150 mg είτε με ριτοναβίρη στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης της δαρουναβίρης ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με κομπισιστάτη έναντι ριτοναβίρης. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Ενήλικοι ασθενείς

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχωρηγούμενης με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία και ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία

Η δοκιμή GS-US-216-130 είναι μία ενός σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή φάσης III, η οποία αξιολογεί τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με κομπισιστάτη σε 313 ενήλικους ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 (295 ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και 18 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία). Οι εν λόγω ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα όπου το σχήμα υποβάθρου επελέγη από τον ερευνητή και αποτελούνταν από 2 δραστικά NRTIs.

Οι προσβεβλημένοι από HIV-1 ασθενείς, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτή τη δοκιμή υποβλήθηκαν σε προκαταρκτικό έλεγχο του γονότυπου, ο οποίος δεν έδειξε RAM δαρουναβίρης και HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 1.000 αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Εκβάσεις στην Εβδομάδα 48</i>	Χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=295	Με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=18	Όλοι οι ασθενείς δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=313
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
μέση μεταβολή HIV-1 RNA log από την αρχική εκτίμηση (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την αρχική εκτίμηση ^b	+174	+102	+170

^a Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^b Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχωρηγούμενης με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα βασίζονται στις αναλύσεις των δεδομένων των 192 εβδομάδων από την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης III ARTEMIS σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που συνέκρινε τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα (χορηγούμενων σε σχήμα είτε δύο φορές την ημέρα είτε μία φορά την ημέρα). Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε σταθερή αγωγή υποβάθρου που αποτελείτο από φουμαρική δισοπροζιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα και εμτρισιταβίνη 200 mg μία φορά την ημέρα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις των 48 και των 96 εβδομάδων από τη δοκιμή ARTEMIS:

ARTEMIS	
48 Εβδομάδες ^a	96 Εβδομάδες ^b

Αποτελέσματα	Δαρουναβίρη /ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη /ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)	Δαρουναβίρη /ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη /ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^γ Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271) 8	5,3% (-0,5, 11,2) ^δ	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7, 14,7) ^δ
Με αρχικές τιμές HIV-RNA <100.000	85,8% (194/226)	4,5% (191/226)	1,3% (-5,2, 7,9) ^δ	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3, 13,0) ^δ
Με αρχικές τιμές HIV-RNA ≥100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6, 24,1) ^δ	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9, 25,3) ^δ
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων <200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8, 19,2) ^δ	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5, 24,2) ^δ
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων ≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6, 9,2) ^δ	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3, 12,2) ^δ
Διάμεση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^ε	137	174		171	188	

^α Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων

^β Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 96 εβδομάδων

^γ Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^δ Με βάση τη φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

^ε Όσοι ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν δεν μπορούν να καταλογιστούν: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή που αντιστοιχεί σε 0.

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml, καταδείχθηκε (με το προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό Intent-To-Treat (ITT) όσο και για τον πληθυσμό On Protocol (OP) στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στις αναλύσεις δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν έως και για 192 εβδομάδες θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS.

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενης με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Η **ODIN** είναι μία ανοικτή μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, η οποία συγκρίνει τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για τους γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της

αποτελεσματικότητας βασίζεται στις 48 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) με ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=294	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=296	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1, 8,5) ^β
Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml)			
<100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0, 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2, 7,7)
Με αρχικές τιμές CD4+ κυττάρων (x 10 ⁶ /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)
Με κλάδο HIV-1 Τύπου B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4, 15,6)
Τύπου AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0, 12,6)
Τύπου C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6, 13,7)
Άλλο ^γ	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0, -5,3)
μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^ε	108	112	-5 ^δ (-25, 16)

^a Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

^γ Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, και CRF06_CPX

^δ Διαφορά των μέσων

^ε Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, με θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (σύμφωνα με το προκαθορισμένο όριο 12% της μη κατωτερότητας) σε σύγκριση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα για τους πληθυσμούς ITT και OP.

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10⁶/l (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 ετών έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg

H DIONE είναι μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II που αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με

άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του HIV-1 RNA ικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log₁₀ έναντι της έναρξης της θεραπείας.

DIONE	
<i>Εκβάσεις στην Εβδομάδα 48</i>	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη N=12
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml ^a	83,3% (10)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή ^b	221
≥1,0 log ₁₀ μείωση του ικού φορτίου του πλάσματος από την έναρξη της μελέτης	100%

^a Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^b Όσοι δεν ολοκλήρωσαν δεν μπορούν να καταλογιστούν: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή που αντιστοιχεί σε 0.

Για επιπρόσθετα δεδομένα κλινικών μελετών σε ενήλικους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και σε παιδιατρικούς ασθενείς, αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg.

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν εμφανίστηκε στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη γέννηση. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικους εθελοντές και σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV-1 συγκριτικά με τους υγιείς. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1 σε σύγκριση με τους υγιείς, μπορεί να εξηγηθεί από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις α₁-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η κομπισιστάτη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

Για πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κομπισιστάτης, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα, παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, επιτυγχάνεται εντός 2,5 - 4,0 ωρών.

Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης μόνο δαρουναβίρης 600 mg ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε σε περίπου 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενης δύο

φορές την ημέρα. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία σχεδόν 14πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία κομπισιστάτης ή χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία Darunavir Accord πρέπει να λαμβάνονται μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μόνη της, ήταν 88,1±59,0 l (Μέση τιμή±SD) και αυξήθηκε σε 131±49,9 l (Μέση τιμή ± SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

In vitro πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) καταδεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της ¹⁴C-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

Αποβολή

Μετά από μία δόση 400/100 mg ¹⁴C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της ¹⁴C-δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Αμεταβόλιστη δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη.

Η ενδοφλέβια κάθαρση δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη μόνη της και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg, έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις δαρουναβίρης/ριτοναβίρης που βασίζονταν στο βάρος, είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων που λαμβάνουν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως <6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως <20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως <18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους με εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως <18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως <6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως <20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, το φαρμακοκινητικό μοντέλο και η προσομοίωση της έκθεσης σε δαρουναβίρη στους παιδιατρικούς ασθενείς του εύρους των ηλικιών 3 έως <18 ετών επιβεβαίωσε την έκθεση σε δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες και επέτρεψε την ταυτοποίηση των υπολογιζόμενων με βάση το βάρος δοσολογικών σχημάτων δαρουναβίρης/ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4 + ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV (n=12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρόλα αυτά, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Φύλο

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν μολυνθεί από HIV. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σχετιζόμενη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με ^{14}C -δαρουναβίρη με ριτοναβίρη, έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμετάβλητη.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30-60 ml/min, n=20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαρουναβίρης σε άτομα με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών εθελοντών.

Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου 55% (Child-Pugh Κατηγορία A) και 100% (Child-Pugh Κατηγορία B) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης είναι άγνωστη και κατά συνέπεια η δαρουναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει ακόμα μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, εξαιτίας μιας αύξησης στο μη δεσμευμένο κλάσμα της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)^a	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 για AUC_{12h}

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη. Στις γυναίκες που έλαβαν

δαρουναβίρη/κομπισιστάτη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μετά τον τοκετό κατά 49%, 56% και 92%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 37%, 50% και 89%, αντίστοιχα. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της C_{min} . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση της έκθεσης στην κομπισιστάτη λόγω της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλέπε παρακάτω).

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=7)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=6)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης η C_{max} , η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 50%, 63% και 83%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η C_{max} , η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 27%, 49% και 83%, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί με εκθέσεις έως και τα επίπεδα κλινικής έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη μόνη της σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες δράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα βασικά όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία ποικίλη, αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενοτοπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θλακιάδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση στην επίδραση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενης μόνη της. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρινικών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία μητρικής τοξικότητας. Διαφορετικά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα ($AUC - 0,5$ φορές) από αυτά των ανθρώπων στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια δοσολογικά επίπεδα, δεν εμφανίστηκε τερατογένεση με τη δαρουναβίρη σε αρουραίους

και κουνέλια όταν ήταν σε θεραπεία μόνο με δαρουναβίρη είτε σε ποντίκια όταν ήταν σε θεραπεία με συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά της συνιστώμενης κλινικής δόσης σε ανθρώπους. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε μια παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μια μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίαζαν αντανακλαστική ανταπόκριση κατά την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ήταν δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης μόνης της ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23-26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, το ήπαρ και τον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ενήλικες αρουραίους μετά από συγκρίσιμες δόσεις σε mg/kg μεταξύ των ημερών 5 και 11 της ζωής τους. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της ανωριμότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση 1.000 mg/kg δαρουναβίρης (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το τοξικολογικό προφίλ ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, η δαρουναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με μικρή δόση ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από του στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντίκια και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντίκια και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Σε αρσενικά και θηλυκά και των δύο ειδών παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντίκια ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη συσχέτιση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή ηπατικών μικροσωμιακών ενζύμων και αύξησε την απομάκρυνση της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασμάτα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν, αναλογικά με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις πολλαπλάσιες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντίκια) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίοι).

Ύστερα από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνων του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν ηπατικές μεταβολές σε ποντίκια (νέφρωση) και αρουραίους (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, που περιελάμβαναν αναστροφή μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη K30
Κροσποβιδόνη
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Darunavir Accord 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη (πορτοκαλί-2) που αποτελείται από:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλες (E1521)

Τάλκη (E553b)

Λάκα αλουμινίου με πορτοκαλοκίτρινη χρωστική FCF (E110)

Darunavir Accord 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη (κόκκινη) που αποτελείται από:

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Πολυαιθυλενογλυκόλες (E1521)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Τάλκη (E553b)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει μια λευκή, αδιαφανή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, με βιδωτό πάμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και επαγωγική σφράγιση, καθώς και ένα φυλλάδιο οδηγιών.

Μεγέθη συσκευασίας:

Darunavir Accord 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μία φιάλη των 60 δισκίων.

Darunavir Accord 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μία ή τρεις φιάλες των 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ