

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg δαρουναβίρης.

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg δαρουναβίρης.

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρουναβίρης.

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.  
Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 9,7 mm επί 4,6 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV1” στην άλλη πλευρά.

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.  
Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 12,75 mm επί 6,3 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV2” στην άλλη πλευρά.

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.  
Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 16,5 mm επί 8,2 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV3” στην άλλη πλευρά.

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.  
Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 21,2 mm επί 10,6 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV5” στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δαρουναβίρη, συγχρηγομένη 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) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να παρέχουν κατάλληλα δοσολογικά σχήματα (βλέπε παράγραφο 4.2):

- Για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV-1 σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία.
- Για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 15 kg.

Κατά την επιλογή της έναρξης της θεραπείας με δαρουναβίρη, συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ιστορικό θεραπείας του κάθε ασθενούς και οι τύποι των μεταλλάξεων που σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες. Η χρήση της δαρουναβίρης πρέπει να καθοδηγείται από γονοτυπικό ή φαινοτυπικό έλεγχο (όταν είναι δυνατό) και από το ιατρικό ιστορικό (βλέπε παραγράφους 4.2, 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 δαρουναβίρη, 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.

### Δοσολογία

Το Darunavir Mylan πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με 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 την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με δαρουναβίρη.

#### *Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία*

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα λαμβανόμενα μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα και μαζί με τροφή. Τα δισκία Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντεθεί το δοσολογικό σχήμα των 600 mg δύο φορές την ημέρα.

Η χρήση των δισκίων 75 mg και 150 mg για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης είναι κατάλληλη όταν υπάρχει πιθανότητα υπερευαισθησίας σε συγκεκριμένες χρωστικές ουσίες, ή δυσκολία στην κατάποση των δισκίων 300 mg ή 600 mg. Πριν τη συνταγογράφηση δισκίων δαρουναβίρης για μικρά παιδιά, πρέπει να αξιολογείται η ικανότητά τους να καταπίνουν ολόκληρα δισκία. Για μικρά παιδιά που δεν είναι σε θέση να καταπιούν δισκία, θα πρέπει να εξετάζεται η διαθεσιμότητα καταλληλότερων σκευασμάτων που περιέχουν δαρουναβίρη.

#### *Ενήλικες ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία*

Για τις συνιστώμενες δοσολογίες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία για πρώτη φορά βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)*

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

<b>Συνιστώμενη δόση για θεραπεία-παιδιατρικοί ασθενείς (3 έως 17 ετών) που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν δισκία δαρουναβίρης και ριτοναβίρη<sup>a</sup></b>	
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>	<b>Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)</b>
≥ 15 kg έως < 30 kg	600 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα

≥ 30 kg έως < 40 kg	675 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα

<sup>a</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

*Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)*

Η δαρουναβίρη συνιστάται συνήθως να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή.

Το δοσολογικό σχήμα της δαρουναβίρης λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/l.

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

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Η συνιστώμενη δόση της δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα).

<b>Συνιστώμενη δόση για θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία (3 έως 17 ετών) με τα δισκία δαρουναβίρης και τη ριτοναβίρη<sup>a</sup></b>		
<b>Σωματικό βάρος (kg)</b>	<b>Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)</b>	<b>Δόση (δύο φορές την ημέρα με τροφή)</b>
≥ 15 kg—< 30 kg	600 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	375 mg δαρουναβίρη/50 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 30 kg—< 40 kg	675 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	450 mg δαρουναβίρη/60 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	600 mg δαρουναβίρη/100 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα

<sup>a</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

Για παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία συνιστάται ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV. Ωστόσο, όταν δεν είναι εφικτός ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV, το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρη/ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολέα πρωτεάσης του HIV στο παρελθόν και το δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αναστολέα πρωτεάσης του HIV.

Μπορεί να είναι κατάλληλη η χρήση μόνο των δισκίων 75 mg και 150 mg για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης της δαρουναβίρης όταν υπάρχει πιθανότητα υπερευαισθησίας σε συγκεκριμένους χρωματικούς παράγοντες.

*Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων*

Σε περίπτωση που μία δόση της δαρουναβίρης και/ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν αυτό διαπιστωθεί αργότερα από 6 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 στον χρόνο ημίσειας ζωής 15 ωρών της δαρουναβίρης παρουσία της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 12 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 σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg καθώς η δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1). Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών, λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

Το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος για τη δαρουναβίρη και τη ριτοναβίρη παρέχεται στους παραπάνω πίνακες.

### *Κύηση και Λοχεία*

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).

## Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το Darunavir Mylan με 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**

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

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

Συνδυασμός της ριφαμπικίνης με τη δαρουναβίρη με συγχωρηγούμενη μικρή δόση ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν το St. John's wort (*Hypericum perforatum*/βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης, με δραστικές ουσίες των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και των οποίων οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα. Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, 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
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από 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)
- 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 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 στόματος με μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικό παράγοντα της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με δαρουναβίρη.

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 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  $\geq 100.000$  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  $\geq 2$  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 της 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).

## 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 Mylan 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 ενεργού ηπατίτιδας B ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες

τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.

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/ριτοναβίρη, 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).

#### *Αιμοφιλικοί ασθενείς*

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματομάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B, 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 αιμοφιλικοί 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 την 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 γνωστή 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 του 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

Έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τις συνιστώμενες. Οι επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί για το λόγο αυτό να είναι υποεκτιμημένες και συνιστάται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρη πληροφόρηση ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένη δαρουναβίρη μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη  $C_{min}$  δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (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-gr, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg και 600 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερα νατρίου”.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **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 συγχωρήγηση 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 συγχωρηγούμενη 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 (στενό θεραπευτικό εύρος) (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. Για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας 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 στην 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 με φαρμακευτικά προϊόντα 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 ροσιγκλιταζόνη, η ρεπαγκλινίδη) 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 μοζεντάνη, βλέπε Πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη*

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A αναμένεται να αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βάλσαμόχορτο, λοπιναβίρη).

Συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στους πίνακες αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

#### **Πίνακας αλληλεπιδράσεων**

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

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (που εμφανίζονται με <sup>#</sup> στον πίνακα παρακάτω) έχουν διεξαχθεί σε χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Έτσι, οι δράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να είναι υποεκτιμημένες και μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV</b>		
<b>Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης</b>		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC ↓ 22% ντολουτεγκραβίρη C <sub>24h</sub> ↓ 38% ντολουτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11% δαρουναβίρη ↔* *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ντολουτεγκραβίρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↓ 9% διδανοσίνη C <sub>min</sub> ND διδανοσίνη C <sub>max</sub> ↓ 16% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται με άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με τροφή.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα <sup>‡</sup>	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C <sub>min</sub> ↑ 37% τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάρια)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.
Εμτρισταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης.

Αβακαβίρη Εμτρισιταβίνη Λαμιβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της αναστροφής μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμιβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης.	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης.
<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C <sub>min</sub> ↑ 17% εφαβιρένζη C <sub>max</sub> ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 31% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την επαγωγή 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 <sub>min</sub> της δαρουναβίρης. Εάν πρόκειται 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).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C <sub>min</sub> ↓ 49% ετραβιρίνη C <sub>max</sub> ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C <sub>min</sub> ↑ 47% νεβιραπίνη C <sub>max</sub> ↑ 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.
Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα	ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη C <sub>min</sub> ↑ 178% ριλπιβιρίνη C <sub>max</sub> ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 11% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ριλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.

<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης †</b>		
Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα	<p>αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 52% αταζαναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</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>	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα	<p>ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 125% ινδιναβίρη C<sub>max</sub> ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 44% #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 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>	Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη 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.
Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα	<p>#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 42% #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 17% σακουιναβίρη AUC ↓ 6% σακουιναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 18% σακουιναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Σακουιναβίρη: σύγκριση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 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 σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα</p>	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης με σακουιναβίρη.

<b>Αναστολείς Προτεάσης (PIs) του HIV – με συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης<sup>†</sup></b>		
<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<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>δαρουναβίρη AUC ↓ 38%<sup>‡</sup></p> <p>δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup></p> <p>δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p> <p>λοπιναβίρη AUC ↔</p> <p>λοπιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 13%</p> <p>λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>δαρουναβίρη AUC ↓ 41%</p> <p>δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 55%</p> <p>δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> 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 δαρουναβίρης συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</b>		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305%</p> <p>μαραβιρόκη C<sub>min</sub> ND</p> <p>μαραβιρόκη C<sub>max</sub> ↑ 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 συγχορηγείται με τη δαρουναβίρη μαζί με μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
<p>Αλφουζοσίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>		
<p>Αλφαιντανύλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιντανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να αναστέλλεται από τη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δαρουναβίρη</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιντανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.</p>
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
<p>Δισοπυραμίδη</p> <p>Φλεκαϊνίδη</p> <p>Λιδοκαΐνη (συστηματική)</p> <p>Μεξιλετίνη</p> <p>Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη</p> <p>Βεπριδίλη</p> <p>Δρονεδαρόνη</p> <p>Κινιδίνη</p> <p>Ρανολαζίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα.</p> <p>(Αναστολή του CYP3A ή/και CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση τους με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και η αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη ή ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση	διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C <sub>min</sub> ND διγοξίνη C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ διγοξίνης από πιθανή αναστολή της P-gp)	Δεδομένου ότι η διγοξίνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοξίνης σε περίπτωση που η διγοξίνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C <sub>min</sub> ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C <sub>max</sub> ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 1% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 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)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης.  Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Απιξαμπάνη Ετεξιλική δαβιγατράνη Ριβαροξαμπάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση της δαρουναβίρης με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp).	Η χρήση δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχωρηγείται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη 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.

<p>Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C<sub>min</sub> ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C<sub>max</sub> ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 15% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. 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.</p>
<p>Κλοναζεπάμη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και κλοναζεπάμης.</p>
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Παροξετίνη 20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτιλίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτιλίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C<sub>min</sub> ↓ 37% παροξετίνη C<sub>max</sub> ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C<sub>min</sub> ↓ 49% σερτραλίνη C<sub>max</sub> ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 6% #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)</p>	<p>Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχορηγούνται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης, 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 δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθούνται ως προς την ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.</p> <p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχορηγείται δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
<p>Βορικοναζόλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)</p>	<p>Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης 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 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-gp)</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση κλοτριμαζόλης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενων με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC<sub>24h</sub> ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)</p>	<p>Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.</p>
<p><b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ</b></p>		
<p>Κολχικίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της κολχικίνης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)</p>	<p>Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).</p>
<p><b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ</b></p>		
<p>Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60</p>	<p>αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C<sub>min</sub> ↔ αρτεμεθέρη C<sub>max</sub> ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C<sub>min</sub> ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C<sub>max</sub> ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C<sub>min</sub> ↑ 126% λουμεφαντρίνη C<sub>max</sub> ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 13% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Ο συνδυασμός της 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>
<p><b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ</b></p>		
<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 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>Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και δαρουναβίρης με ταυτόχρονη μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.</p> <p>Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και της δαρουναβίρης με συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC<sup>**</sup> ↑ 55% ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 68% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> 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<sub>max</sub> 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 συγχωρηγούμενη με 100 mg ριτοναβίρης συγχωρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</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. Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να εξεταστεί μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, η αύξηση στην έκθεση σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν δικαιολογεί μια προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. 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>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης 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 τη δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.</p>

<b>ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ</b>		
Τικαγρελόρη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη ενισχυμένη με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε τικαγρελόρη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).  Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
Περφенаζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή των CYP3A, CYP2D6 ή/και P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχορηγούνται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης.  Η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη		
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση δαρουναβίρης με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης.

<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	<p>Φλουτικαζόνη: Σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχωρηγήθηκαν 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 αντίθετως 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.</p> <p>Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχωρήγηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δεν 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. ενδορινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>
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 δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Μποξεντάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της μποξεντάνης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποξεντάνης στο πλάσμα. Η μποξεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη μποξεντάνη.
<b>ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης</b>		
Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Η δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B).	Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μποσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές την ημέρα	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 32% μποσεπρεβίρη C <sub>min</sub> ↓ 35% μποσεπρεβίρη C <sub>max</sub> ↓ 25% δαρουναβίρη AUC ↓ 44% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 59% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36%	Δεν συνιστάται να συγχρηγορείται η δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης και μποσεπρεβίρη.
Σιμεπρεβίρη	σιμεπρεβίρη AUC ↑ 159% σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> ↑ 358% σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↑ 18% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 31% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔  Η δόση της σιμεπρεβίρης σε αυτήν την μελέτη αλληλεπιδράσεων ήταν 50 mg όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, συγκριτικά με 150 mg στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμεπρεβίρη.	Δεν συνιστάται η συγχρηγοίηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και σιμεπρεβίρης.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Δεν έχει μελετηθεί. Το St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> /βαλσαμόχορτο) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Η δαρουναβίρη συγχρηγοούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν το St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> /βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, διακόψτε το St. John's wort και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ιικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του St. John's wort. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το St. John's wort.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ HMG Co-A</b>		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων τους στο πλάσμα όταν συγχρηγοούνται με δαρουναβίρη συγχρηγοούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης. (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 δαρουναβίρης συγχρηγοούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχρηγοούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται η έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά την ημέρα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να εφαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> πραβαστατίνη C <sub>min</sub> ND πραβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> παρατηρήθηκε αύξηση έως και 5 φορές σε μια περιορισμένη υποομάδα ασθενών	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης, 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% <sup>  </sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
<b>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχωρηγούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η<sub>2</sub>-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχωρηγηθεί με ανταγωνιστές των Η <sub>2</sub> -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους  Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν χορηγούνται παράλληλα με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχωρήγηση.  Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης 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.

<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↓ 24%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχορήγηση με το συνδυασμό δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης όταν συγχορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού από τη ριτοναβίρη. 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 <sub>min</sub> ↔ βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>min</sub> ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C <sub>max</sub> ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C <sub>min</sub> ND ναλοξόνη C <sub>max</sub> ↔	Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ- βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχορηγείται με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιτανύλη Οξυκωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης με αυτά τα αναλγητικά.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)	Δεν έχει μελετηθεί με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.	Όταν η δαρουναβίρη συγχορηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.
Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά την ημέρα	αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44% <sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη AUC ↓ 14% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> νορεθινδρόνη C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχορηγούνται με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.

<b>ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας</p> <p>Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης<sup>#</sup>, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλντεναφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλντεναφίλης 100 mg μόνο και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλντεναφίλης σε συγχορήγηση με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή τανταλαφίλη, 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 τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>
<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης</p> <p>Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της δαρουναβίρης συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης 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 συγχορήγηση με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση της δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης και σιλντεναφίλη όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<p>Ομεπραζόλη</p> <p>20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p><sup>#</sup>δαρουναβίρη AUC ↔ <sup>#</sup>δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup>δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>



<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης 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 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 δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης, 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>Η δαρουναβίρη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)</p>
<p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>		

# 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 της δαρουναβίρης με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε 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).

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

### 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 τόσο της πιθανότητας μετάδοσης του HIV όσο και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν κάτω από οποιαδήποτε κατάσταση, εάν λαμβάνουν δαρουναβίρη.

## Γονιμότητα

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

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με 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 συγχωρηγούμενη με 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.

#### 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>Δοιμώξεις 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 ηωσινοφίλων

<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 δεϋδρογονόηση του αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές	αϋπνία
Όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, ανάμαλα όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
Σπάνιες	συγχυτική 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, ερυγή, 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, ερυθρηματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
Όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, χρώση των νυχιών
Σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σμηγματοροϊκή 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, πολυουρία
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, ξήρωση

#### 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.

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 σχετιζόμενο με το φάρμακο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος προσαρμοσμένα στην έκθεση (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, 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 των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Μυοσκελετικές διαταραχές*

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

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 αιμοφιλικούς 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 ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της 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 συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με 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 δραστηρικής ουσίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά 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.

#### Αντιϊκή δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοκύτταρα 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 αντιϊκή 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  $\mu M$  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 συγχρηγούμενη 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 της 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 Εβδομάδες 192	ODIN Εβδομάδες 48		TITAN Εβδομάδες 48
	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 <sup>α</sup> , 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 <sup>β</sup> 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)	0/39	1/58	0/41	3/26
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αμπρεναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
ινδιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
λοπιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
σακουιναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25
τιπραναβίρη				

<sup>α</sup> 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)

<sup>β</sup> Κατάλογοι IAS-USA

#### 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, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή στην τιπραναβίρη, καταδεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs, παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

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



## Κλινικά αποτελέσματα

### *Ενήλικες ασθενείς*

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg.

### *Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 600 mg δύο φορές την ημέρα συγκορηγούμενης με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία*

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της δαρουναβίρης συγκορηγούμενης με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία βασίζονται στην ανάλυση των 96 εβδομάδων της μελέτης Φάσης III *TITAN* σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη, στην ανάλυση των 48 εβδομάδων της μελέτης Φάσης III *ODIN* σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν είχαν DRV-RAMs και στις αναλύσεις των δεδομένων των 96 εβδομάδων από τις μελέτες Φάσης Ib *POWER 1* και 2 σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και υψηλό επίπεδο αντοχής σε PI.

Η *TITAN* είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτή μελέτη Φάσης III που συγκρίνει τη δαρουναβίρη σε συγκορήγηση με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που έχουν προσβληθεί από HIV-1 και δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη. Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε Βέλτιστη Αγωγή Υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBR) που αποτελείται από τουλάχιστον 2 αντιρετροϊκά (NRTIs με ή χωρίς NNRTIs).

Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ανάλυση των 48 εβδομάδων στη μελέτη *TITAN*.

TITAN			
Αποτελέσματα	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=298	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=297	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9, 18,1) <sup>β</sup>
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>γ</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> NC=F

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία των 48 εβδομάδων με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 και < 50 αντίγραφα/ml, αποδείχτηκε (στο προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό ITT όσο και για τον πληθυσμό OP. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τα δεδομένα των αναλύσεων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη *TITAN*, με το 60,4% των ασθενών στο σκέλος της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με το 55,2% του σκέλους της λοπιναβίρης/ριτοναβίρη [διαφορά: 5,2%, 95% CI (-2,8, 13,1)].

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  $\geq 2$  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 <sup>α</sup> Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000 Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων (x 10 <sup>6</sup> /l) ≥ 100 < 100 Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου AE Τύπου C Άλλο <sup>γ</sup>	72,1% (212)  77,6% (198/255) 35,9% (14/39)  75,1% (184/245) 57,1% (28/49)  70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	70,9% (210)  73,2% (194/265) 51,6% (16/31)  72,5% (187/258) 60,5% (23/38)  64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	1,2% (-6,1, 8,5) <sup>β</sup>  4,4% (-3,0, 11,9) -15,7% (-39,2, 7,7)  2,6% (-5,1, 10,3) -3,4% (-24,5, 17,8)  6,1% (-3,4, 15,6) -0,7% (-14,0, 12,6) -6,1% (-2,6, 13,7) -28,2% (-51,0, -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>ε</sup>	108	112	-5 <sup>δ</sup> (-25, 16)

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, και CRF06\_CPX

<sup>δ</sup> Διαφορά των μέσων

<sup>ε</sup> 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  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/l (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Οι **POWER 1** και **POWER 2** είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές οι οποίες συγκρίναν τη δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με μία ομάδα ελέγχου που λάμβανε ένα σχήμα με PI που είχε επιλέξει ο ερευνητής σε ασθενείς μολυσμένους με τον ιό HIV-1 οι οποίοι είχαν προηγούμενα αποτύχει σε περισσότερα από 1 σχήματα που περιείχαν PI. Και στις δύο μελέτες χρησιμοποιήθηκε μία OBR αποτελούμενη από τουλάχιστον 2 NRTIs με ή χωρίς ενφουβιρίδη (ENF).

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων και των 96 εβδομάδων από τα συγκεντρωτικά στοιχεία των δοκιμών *POWER 1* και *POWER 2*.

Συγκεντρωτικά δεδομένα της <i>POWER 1</i> και <i>POWER 2</i>						
	48 Εβδομάδες			96 Εβδομάδες		
<i>Εκβάσεις</i>	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική διαφορά	Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική ή διαφορά
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%, 44,1%) <sup>γ</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1, 40,0) <sup>γ</sup>
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>β</sup>	103	17	86 (57, 114) <sup>γ</sup>	133	15	118 (83,9, 153,4) <sup>γ</sup>

<sup>α</sup> Αναπλήρωση με βάση τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Αναπλήρωση σύμφωνα με τη μεταφορά προς τα εμπρός της τελευταίας παρατήρησης.

<sup>γ</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η ανάλυση των δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στις δοκιμές *POWER* απέδειξαν παρατεταμένη αντιρετροϊκή αποτελεσματικότητα και ανοσολογικό πλεονέκτημα.

Από τους 59 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν με πλήρη ιική καταστολή (< 50 αντίγραφα/ml) κατά την εβδομάδα 48, 47 ασθενείς (80% αυτών που ανταποκρίθηκαν κατά την εβδομάδα 48) εξακολούθησαν να παρουσιάζουν ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 96.

*Αρχικός γονότυπος ή φαινότυπος και ιολογική έκβαση*

Ο αρχικός γονότυπος και η FC της δαρουναβίρης (αλλαγή στην ευαισθησία σχετιζόμενη με το πρότυπο) αποδείχθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της ιολογικής έκβασης.

*Ποσοστό (%) των ασθενών με ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) στη δαρουναβίρη συγχρησιμοποιούμενη με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) ανάλογα με το γονότυπο κατά την έναρξη<sup>α</sup>, την FC της δαρουναβίρης κατά την έναρξη και με χρήση ενφουβιριτίδης (ENF): Ως ανάλυση θεραπευμένων των μελετών *POWER* και *DUET*.*

	Αριθμός μεταλλάξεων κατά την έναρξη <sup>α</sup>				DRV FC κατά την έναρξη <sup>β</sup>			
	Όλα τα εύρη	0-2	3	≥ 4	Όλα τα εύρη	≤ 10	10-40	> 40
Ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) %, n/N								
Όλοι οι ασθενείς	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF <sup>γ</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF <sup>δ</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>α</sup> Αριθμός μεταλλάξεων από τη λίστα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση στη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V ή L89V)

<sup>β</sup> Πολλαπλάσια μεταβολή στην EC<sub>50</sub> (fold change)

<sup>γ</sup> “Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που δεν είχαν λάβει ENF ή που έλαβαν ENF αλλά όχι για πρώτη φορά

<sup>δ</sup> “Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που έλαβαν ENF για πρώτη φορά

## Παιδιατρικοί ασθενείς

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως 17 ετών, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg.

### Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 6 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg

Η **DELPHI** είναι μια ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II στην οποία αξιολογούνται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 80 παιδιατρικούς ασθενείς, με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για συνιστώμενες δοσολογίες ανά σωματικό βάρος). Η ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μια μείωση του HIV-1 RNA ιϊκού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log<sub>10</sub> έναντι της έναρξης της θεραπείας.

Στη μελέτη, στους ασθενείς που υπήρχε το ενδεχόμενο να διακόψουν τη θεραπεία λόγω δυσανεξίας στο πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης (π.χ. αποστροφή γεύσης) τους επιτράπη να αλλάξουν στο σκεύασμα καψακίου. Από τους 44 ασθενείς που ελάμβαναν πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης, οι 27 άλλαξαν στο σκεύασμα καψακίου των 100 mg και υπερέβησαν τη δόση ριτοναβίρης που βασιζόταν στο βάρος χωρίς μεταβολές στην παρατηρούμενη ασφάλεια.

DELPHI	
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη N=80
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Αναπλήρωση σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>b</sup> Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: οι ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα αναπληρώθηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR για τη μη-ιολογική αποτυχία, 24 (30,0%) ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, από τους οποίους οι 17 (21,3%) ασθενείς υποτροπίασαν και οι 7 (8,8%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν.

### Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 3 έως < 6 ετών

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II, την **ARIEL**. Οι ασθενείς έλαβαν ένα δοσολογικό σχήμα βασιζόμενο στο σωματικό βάρος δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που ζύγιζαν 10 kg έως < 15 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 25/3 mg/kg δύο φορές την ημέρα και οι ασθενείς που ζύγιζαν 15 kg έως < 20 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 375/50 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Την εβδομάδα 48, η ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο στο πλάσμα < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml, αξιολογήθηκε σε 16 παιδιατρικούς ασθενείς 15 kg έως < 20 kg και 5 παιδιατρικούς ασθενείς 10 kg έως < 15 kg που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις με βάση το σωματικό βάρος).

ARIEL		
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	
	10 kg έως < 15 kg N=5	15 kg έως < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	4	4
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	16	241

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> NC=F

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας διατίθενται για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 15 kg και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

### Κύηση και Λοχεία

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 ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες 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 α<sub>1</sub>-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 ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

### Απορρόφηση

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

Η απόλυτη από 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 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι 30% μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία δαρουναβίρης πρέπει να λαμβάνονται μαζί με 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 α<sub>1</sub>-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη 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 απομάκρυνσης 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.

### Ειδικό 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 ανοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα  $\times$  10<sup>6</sup>/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 +  $\geq$  100 κύτταρα  $\times$  10<sup>6</sup>/l (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

#### *Ηλικιωμένοι*

Φαρμακοκινητική ανάλυση 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 (n=12, ηλικία  $\geq$  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 <sup>14</sup>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 συγχρησιμοποιούμενη 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 Λοχεία*

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.

<b>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</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
$C_{min}$ , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

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

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης στα 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</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
$C_{min}$ , 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<sub>12h</sub> 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<sub>12h</sub> 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<sub>24h</sub> 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<sub>24h</sub> και  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

### 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 κενотоπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακιδώδης 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, στο ήπαρ και στον 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 με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από 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 ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Υπρομελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου Πολυβινυλαλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο τιτανίου

Μακρογόλη

Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης HDPE: 100 ημέρες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 480 δισκία και 480x1 δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 480 δισκία και 480x1 δισκία.

Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 480 δισκία.

#### Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 240 δισκία και 240x1 δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 240 δισκία και 240x1 δισκία.

Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 60 και 240 δισκία.

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 30, 60 και 120 δισκία και 120x1 δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 30, 60 και 120 δισκία και 120x1 δισκία.

Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 30 και 120 δισκία.

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 30 και 60 δισκία και 60x1 δισκία.

Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 30 και 60 δισκία και 60x1 δισκία.

Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 30, 60 και 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

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

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Ιανουαρίου 2017

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/YYYY}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 19,2 mm επί 9,6 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV4” στην άλλη.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 21,2 mm επί 10,6 mm που έχουν την εγχάραξη “M” στη μία πλευρά και “DV8” στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δαρουναβίρη, συγχρησιμοποιούμενη 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).

Η δαρουναβίρη, συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Darunavir Mylan 400 mg και 800 mg 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 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/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 δαρουναβίρη, 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

Η δαρουναβίρη πρέπει να χορηγείται πάντα από 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 δαρουναβίρη. Η κομπισιστάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε σχήματα δύο φορές την ημέρα ή για χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό.

#### *Ενήλικες 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 δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.

#### *Ενήλικες 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 ανοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq 100$  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 δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος 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 δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg, ή 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 τη 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 τη δαρουναβίρη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο:

- 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+  $\geq 100$  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

δαρουναβίρης 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος 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 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 διαπιστώθηκε αργότερα από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση αυτή 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. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διποβοξιλική αδεφοβίρη. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η δαρουναβίρη 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 στην αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς DRV-RAMs\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+  $\geq$  100 κύτταρα  $\times$  10<sup>6</sup>/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, 600 mg.

Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί με Dargunavir δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτό 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 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 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με Dargunavir/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dargunavir/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με Dargunavir/ριτοναβίρη.

#### Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν Dargunavir Mylan 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**

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

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

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 φαινοτοΐνη (βλέπε παράγραφους 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 συγχωρηγούμενα 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
- αμιοδαρόνη, βεπριδΐλη, δρονεδαρόνη, κινιδΐνη, ρανολαζΐνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδΐνη
- κολχικΐνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- παράγωγα εργοταμΐνης (π.χ. διϋδροεργοταμΐνη, εργομετρίνη, εργοταμΐνη, μεθυλεργονοβΐνη)
- ελμπασβΐρη/γκραζοπρεβΐρη
- σιζαπρίδη
- λουρασιδόνη, πιμοζΐδη, κουετιαπΐνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφΐλη όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφΐλη
- σιμβαστατΐνη, λοβαστατΐνη και λομιταπΐδη(βλέπε παράγραφο 4.5)
- 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 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 δαρουναβΐρη 400 mg ή 800 mg πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβΐρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, θα πρέπει να συμβουλευθείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβΐρης πριν από την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβΐρη.

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

Η δαρουναβΐρη 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 αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  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  $\geq 2$  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 της 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 συγχωρηγούμενες 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  $C_{min}$  (βλ. 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 Dargunavir/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dargunavir/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση Dargunavir 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. Η δαρουναβίρη 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 αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με δαρουναβίρη χρησιμοποιούμενου 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 αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με δαρουναβίρη χρησιμοποιούμενου 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 συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.2 και ΠΧΠ κομπισιστάτης).

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

#### *Αιμοφιλικό ασθενείς*

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματομάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B, 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 αιμοφιλικό 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 την 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 του 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. Οι επιδράσεις στα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί, ως εκ τούτου, να είναι υποεκτιμημένες και ενδέχεται να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρεις πληροφορίες ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

*Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές*

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

- Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη 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 συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη  $C_{min}$  δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 400 mg και 800 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερα νατρίου”.

### **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, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως 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, μπόσεπρεβίρη, φλουτικαζόνη και μοξεντάντη) 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-gp. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gp 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. 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 στην 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 ροσιγκλιταζόνη, η ρεπαγκλινίδη) 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 της P-γλυκοπρωτεΐνης, 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 μοζεντάνη, 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 <sup>#</sup> 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 συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το αν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικοί παράγοντες 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 μη προσδιοριζόμενη αναγράφεται ως “ND”). Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου όρου το οποίο βρίσκεται εντός (↔), κάτω (↓) ή άνω (↑) του εύρους 80-125%.

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”.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV</b>		
<b>Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης</b>		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC ↓ 22% ντολουτεγκραβίρη C <sub>24h</sub> ↓ 38% ντολουτεγκραβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11% δαρουναβίρη ↔* *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	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.
<b>Νουκλεοσιδικά αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↓ 9% διδανοσίνη C <sub>min</sub> ND διδανοσίνη C <sub>max</sub> ↓ 16% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. 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.
Δισοπροξλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα <sup>‡</sup>	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C <sub>min</sub> ↑ 37% τενοφοβίρη C <sub>max</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 24% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάκια)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν η ενισχυμένη δαρουναβίρη χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.  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 δισοπροξλικής τενοφοβίρης.
Εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.



<p>Αβακαβίρη Εμτρισιταβίνη Λαμιβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμιβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους 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.</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p> <p>Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της εμτρισιταβίνης ή της λαμιβουδίνης.</p>
<p><b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b></p>		
<p>Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C<sub>min</sub> ↑ 17% εφαβιρένζη C<sub>max</sub> ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 31% #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>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.</p> <p>Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C<sub>min</sub> δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C<sub>min</sub> ↓ 49% ετραβιρίνη C<sub>max</sub> ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)</p>
<p>Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C<sub>min</sub> ↑ 47% νεβιραπίνη C<sub>max</sub> ↑ 18% #οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης από την αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Η συγχωρήγηση με τη δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>

Ριλπιβρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα	ριλπιβρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβρίνη C <sub>min</sub> ↑ 178% ριλπιβρίνη C <sub>max</sub> ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 11% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η ριλπιβρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης †</b>		
Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα	αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 52% αταζαναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔  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	Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.  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).
Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα	ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 125% ινδιναβίρη C <sub>max</sub> ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 44% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 11%  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	Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη 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.  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).
Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 42% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 17% σακουιναβίρη AUC ↓ 6% σακουιναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 18% σακουιναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 6%  Σακουιναβίρη: σύγκριση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 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 σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός της δαρουναβίρης συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης με σακουιναβίρη.  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).

<b>Αναστολείς Προτεάσης (PIs) του HIV – με συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης<sup>†</sup></b>		
<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% λοπιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 23% λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38%<sup>‡</sup> δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup> δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup> λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 13% λοπιναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 55% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> 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>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</b>		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C<sub>min</sub> ND μαραβιρόκη C<sub>max</sub> ↑ 129% 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 συγχορηγείται με την ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
<p>Αλφουζοσίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>		
<p>Αλφαιτανύλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιτανύλης 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 αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.</p>
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δρονεδαρόνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A ή/και CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση τους με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη και η αμιοδαρόνη, βεπριδΐλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη ή ρανολαζίνη αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση	διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C <sub>min</sub> ND διγοξίνη C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ διγοξίνης από πιθανή αναστολή της P-gp)	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 τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C <sub>min</sub> ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C <sub>max</sub> ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 1% #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↑ 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)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.  Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Απιξαμπάνη Ετεξιλική δαβιγατράνη Ριβαροξαμπάνη	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).	Η χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχορηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
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 συγχορηγούμενη 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).

<p>Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C<sub>min</sub> ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C<sub>max</sub> ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 15% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. 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.</p> <p>Η χρήση καρβαμαζεπίνης με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Κλοναζεπάμη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κλοναζεπάμης.</p>
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Παροξετίνη 20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C<sub>min</sub> ↓ 37% παροξετίνη C<sub>max</sub> ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C<sub>min</sub> ↓ 49% σερτραλίνη C<sub>max</sub> ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 6% #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</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).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)</p>	<p>Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχωρηγούνται 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 συγχωρηγείται ενισχυμένη δαρουναβίρη με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>

<b>ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>		
Μετφορμίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα. (αναστολή MATE1)	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη. (δεν εφαρμόζεται για δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη).
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)  Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη. (αναστολή των ενζύμων του CYP450)	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με ενισχυμένη δαρουναβίρη εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.
Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη	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-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
Κλοτριμαζόλη	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 AUC24h ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)	
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ</b>		
Κολχικίνη	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-gp)	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 παραγράφους 4.3 και 4.4).

<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ</b>		
<p>Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60</p>	<p>αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C<sub>min</sub> ↔ αρτεμεθέρη C<sub>max</sub> ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C<sub>min</sub> ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C<sub>max</sub> ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C<sub>min</sub> ↑ 126% λουμεφαντρίνη C<sub>max</sub> ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↓ 13% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</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>
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ</b>		
<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 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>Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και ενισχυμένης δαρουναβίρης δεν συνιστάται.  Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC<sup>**</sup> ↑ 55% ριφαμπουτίνη C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND ριφαμπουτίνη C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↑ 68% δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> άθροισμα των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακέτυλο 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>-δεσακετυλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C<sub>max</sub> 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 συγχρηγήθηκε με 100 mg ριτοναβίρης συγχρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με δαρουναβίρη συγχρηγούμενη 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. Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. 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 δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. 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 συγχρηγήηση δαρουναβίρης συγχρηγούμενης με κομπισιστάτη και ριφαμπουτίνη δεν συνιστάται.</p>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες.</p> <p>Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με την ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.</p>



<b>ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ</b>		
Τικαγρελόρη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε τικαγρελόρη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).  Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
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  Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή των CYP3A, CYP2D6 ή/και P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχορηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη.  Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		
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.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ενισχυμένη δαρουναβίρη.

<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	<p>Φλουτικαζόνη: Σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχωρηγήθηκαν με 50 mg ενδορινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ αντίθετως 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.</p> <p>Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχωρήγηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δεν 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. ενδορινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>
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.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Μποξεντάνη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της μποξεντάνης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποξεντάνης στο πλάσμα.</p> <p>Η μποξεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με δαρουναβίρη και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη μποξεντάνη.</p> <p>Η συγχωρήγηση δαρουναβίρης με κομπισιστάτη και μποξεντάνη δεν συνιστάται.</p>
<b>ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης</b>		
Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B).	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένης δαρουναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μποσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές την ημέρα	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 32% μποσεπρεβίρη C <sub>min</sub> ↓ 35% μποσεπρεβίρη C <sub>max</sub> ↓ 25% δαρουναβίρη AUC ↓ 44% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↓ 59% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↓ 36%	Δεν συνιστάται να συγχωρηγείται η ενισχυμένη δαρουναβίρη και μποσεπρεβίρη.
Σιμεπρεβίρη	σιμεπρεβίρη AUC ↑ 159% σιμεπρεβίρη C <sub>min</sub> ↑ 358% σιμεπρεβίρη C <sub>max</sub> ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↑ 18% δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↑ 31% δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔  Η δόση της σιμεπρεβίρης σε αυτήν την μελέτη αλληλεπιδράσεων ήταν 50 mg όταν συγχωρηγήθηκαν σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, συγκριτικά με 150 mg στην ομάδα μονοθεραπείας με σιμεπρεβίρη.	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και σιμεπρεβίρης.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Υπερικό/Βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> )	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)	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 ικκά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης 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.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ HMG Co-A</b>		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται 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 <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη  ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> 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% <sup>¶</sup> πραβαστατίνη C <sub>min</sub> ND πραβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> παρατηρήθηκε αύξηση έως και 5 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% <sup>  </sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη  ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% <sup>§</sup> ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> ροσουβαστατίνη C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> 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.
<b>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχωρηγούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η<sub>2</sub>-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C <sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C <sub>max</sub> ↔	Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να συγχωρηγεί με ανταγωνιστές των Η <sub>2</sub> -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους  Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένη δαρουναβίρη. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχορήγηση.  Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και ενισχυμένη δαρουναβίρη δεν συνιστάται.
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
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.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C <sub>max</sub> ↓ 24%  Αντίθετα, η δαρουναβίρη/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα (βλέπε ΠΧΠ της κομπισιστάτης).	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχορήγηση με την ενισχυμένη δαρουναβίρη. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης μεθαδόνης όταν συγχωρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.

<p>Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C<sub>min</sub> ↔ βουπρενορφίνη C<sub>max</sub> ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C<sub>min</sub> ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C<sub>max</sub> ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C<sub>min</sub> ND ναλοξόνη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ- βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένη δαρουναβίρη, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.</p>
<p>Φαιντανύλη Οξικωδόνη Τραμαδόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ενισχυμένη δαρουναβίρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με αυτά τα αναλγητικά.</p>
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
<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%<sup>ε</sup> δροσπιρενόνη C<sub>min</sub> ND<sup>ε</sup> δροσπιρενόνη C<sub>max</sub> ↑ 15%<sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30%<sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ND<sup>ε</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↓ 14%<sup>ε</sup> <sup>ε</sup> με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη</p> <p>αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44%<sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>min</sub> ↓ 62%<sup>β</sup> αιθινυλοιστραδιόλη C<sub>max</sub> ↓ 32%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη AUC ↓ 14%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη C<sub>min</sub> ↓ 30%<sup>β</sup> νορεθινδρόνη C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup> <sup>β</sup> 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>
<b>ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης<sup>#</sup>, 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). 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 τανταλαφίλη, 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 τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>

<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης 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 συγχορήγηση με ενισχυμένη δαρουναβίρη. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης και σιλντεναφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με ενισχυμένη δαρουναβίρη.</p>
<p><b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b></p>		
<p>Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C<sub>min</sub> ↔ #δαρουναβίρη C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Η ενισχυμένη δαρουναβίρη μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
<p><b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b></p>		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. 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 στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

# 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 της δαρουναβίρης με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. (φωσ)αμπρεναβίρη, νελφίναβιρη 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 δισπροξιλική 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).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού HIV στο έμβρυο. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με Dargunavir/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dargunavir/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η δαρουναβίρη συγχωρηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

### 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 στη 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 συγχωρηγούμενη 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 ηωσινοφίλων
<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	συγχυτική 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, ερυγή, 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, ερυθηματώδες και κνησιμώδες 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, ξήρωση

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικες ασθενείς*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με 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, κνησμώδες 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 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, 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 των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται 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 αιμοφιλικούς 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 ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της 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 συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**.

## **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: Αντιϊκά 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.

#### Αντιϊκή 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 μονοκύτταρα 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 αντιϊκή 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  $\mu M$  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 συγχρηγούμενη 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/ριτ οναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Δαρουναβίρη/ριτον αβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=294	Δαρουναβίρη/ριτο ναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=296	Δαρουναβίρη/ριτον αβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών <sup>α</sup> , 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 <sup>β</sup> 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

<sup>α</sup> 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)

<sup>β</sup> 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 <sup>α</sup> και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσει μεταλλάξεις <sup>β</sup> στο καταληκτικό σημείο, n/N		
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI PI RAMs	0/8 2/8	1/7 1/7
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία <sup>α</sup> και δεδομένα φαινότυπου που αναπτύσσει αντοχή στους PIs στο καταληκτικό σημείο <sup>γ</sup> , n/N		
HIV PI	0/8	0/7
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		

<sup>α</sup> Η ιολογική αποτυχία ορίστηκε ως: δεν έχει σημειωθεί ποτέ καταστολή: επιβεβαιωμένη μείωση HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA από το ναδίρ, διακοπές με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml στην τελευταία επίσκεψη

<sup>β</sup> Κατάλογοι IAS-USA

<sup>γ</sup> 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, νελφιναβίρη, 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.

### Ενήλικες ασθενείς

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρησιμοποιούμενης 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 ενήλικες 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  $\geq 1.000$  αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

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

<sup>a</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>b</sup> Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγκορηγούμενης 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 δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα και εμτρισιταμπίνη 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:

Αποτελέσματα	ARTEMIS					
	48 Εβδομάδες <sup>α</sup>			96 Εβδομάδες <sup>β</sup>		
	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 <sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>δ</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>δ</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>δ</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>δ</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>δ</sup>
κυττάρων < 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>δ</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+						
κυττάρων ≥ 200						
διάμεση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>ε</sup>	137	141		171	188	

<sup>α</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων

<sup>β</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 96 εβδομάδων

<sup>γ</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>δ</sup> Με βάση τη φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>ε</sup> Όσοι 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 συγκριθείσας 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  $\geq 2$  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 <sup>α</sup> Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000 Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων (x 10 <sup>6</sup> /l) ≥ 100 < 100 Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου AE Τύπου C Άλλο <sup>γ</sup>	72,1% (212)  77,6% (198/255) 35,9% (14/39)  75,1% (184/245) 57,1% (28/49)  70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	70,9% (210)  73,2% (194/265) 51,6% (16/31)  72,5% (187/258) 60,5% (23/38)  64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	1,2% (-6,1, 8,5) <sup>β</sup>  4,4% (-3,0, 11,9) -15,7% (-39,2, 7,7)  2,6% (-5,1, 10,3) -3,4% (-24,5, 17,8)  6,1% (-3,4, 15,6) -0,7% (-14,0, 12,6) -6,1% (-2,6, 13,7) -28,2% (-51,0, -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>ε</sup>	108	112	-5 <sup>δ</sup> (-25, 16)

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, και CRF06\_CPX

<sup>δ</sup> Διαφορά των μέσων

<sup>ε</sup> 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  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/l (βλέπε παράγραφο 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*

Η 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 ιικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log<sub>10</sub> έναντι της έναρξης της θεραπείας.

DIONE	
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη N=12
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	83,3% (10)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή <sup>β</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> μείωση του ιικού φορτίου του πλάσματος από την έναρξη της μελέτης	100%

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίστηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Για επιπρόσθετα δεδομένα κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και σε παιδιατρικούς ασθενείς, αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία δαρουναβίρης 75 mg, 150 mg, 300 mg ή 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 ενήλικες 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 αι-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 στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα, παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, επιτυγχάνεται εντός 2,5 - 4,0 ωρών.

Η απόλυτη από 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 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 (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 δαρουναβίρης 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 α<sub>1</sub>-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα.

Αμεταβόλιση 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 απομάκρυνσης 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+  $\geq 100$  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 +  $\geq 100$  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  $\geq 65$  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 αμεταβόλιστη.

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 συγχρησιμοποιούμενη 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.

<b>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 δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)</b>
$C_{max}$ , 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

<sup>a</sup> n=11 για  $AUC_{12h}$

<b>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 δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)</b>
$C_{max}$ , 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 δεύτερου 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 δεύτερου 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 (βλ. παρακάτω).

<b>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</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=7)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=6)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

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 (θηλακίωδης 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, στο ήπαρ και στον 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 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 νεοπλάσματος. 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 μικροσωματικών ενζύμων και αύξησε την απομάκρυνση της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλάσματα 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 ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Αμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο Υπρομελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου  
Πολυβινυλαλκοόλη, μερικών υδρολυμένη  
Διοξείδιο τιτανίου  
Μαρκογόλη  
Τάλκης

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
2 χρόνια  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης HDPE: 100 ημέρες.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
2 χρόνια  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης HDPE: 90 ημέρες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο.  
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο.  
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE).  
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 30 και 60 δισκία και 60x1 δισκία.  
Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 30 και 60 δισκία και 60x1 δισκία.  
Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 60 και 100 δισκία.

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.  
Συσκευασία κυψελών (blister) από PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο που περιέχει 30 δισκία και 30x1 δισκία.  
Συσκευασία κυψελών (blister) ψυχρής ελάσεως από PVC/Al/OPA-αλουμίνιο που περιέχει 30 και 30x1 δισκία.  
Συσκευασία φιάλης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει 30, 60 και 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027

EU/1/16/1140/028

EU/1/16/1140/029

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

EU/1/16/1140/039

EU/1/16/1140/040

EU/1/16/1140/041

EU/1/16/1140/042

EU/1/16/1140/043

EU/1/16/1140/044

EU/1/16/1140/045

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Ιανουαρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Κουτί blister**

480 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

480 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

480 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

<Φιάλες μόνο>: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]



Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

480 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1140/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Κουτί blister**

240 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

240 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

240 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

<Φιάλες μόνο>: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg δαρουναβίρη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
240 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Κουτί blister**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

<Φιάλες μόνο>: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 300 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί blister**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

&lt;Φιάλες μόνο&gt;: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Κουτί blister**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

<Φιάλες μόνο>: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 100 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (BLISTER ΚΑΙ ΦΙΑΛΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**Κουτί blister**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**Κουτί φιάλης**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

<Φιάλες μόνο>: Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 90 ημέρες

[Μόνο στο κουτί:]

Ημερομηνία ανοίγματος: \_\_\_\_\_

#### **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

<Μόνο συσκευασία κυψελών (blister) PVC/PE/PVDC-αλουμίνιο>

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

#### **10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

#### **11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

#### **12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

#### **14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

#### **15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

#### **16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Darunavir Mylan 800 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από του στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 90 ημέρες

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan S.A.S.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Darunavir Mylan;**

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

**Ποια είναι η χρήση του;**

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Darunavir Mylan**

**Μην πάρετε το Darunavir Mylan**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

**Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**  
Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Darunavir Mylan
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Mylan.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

## **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Mylan.

### **Παιδιά**

Η δαρουναβίρη δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Μποσεπρεβίρη (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίπη, εβερόλιμους, νιλοτινίπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- Σιμεπρεβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).



- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, μιπραμίνη, νορτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο 3 ‘Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan.’

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη της δαρουναβίρης.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

### 3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε Darunavir Mylan και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μίας φορές ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία και άλλων περιεκτικοτήτων και ο γιατρός σας μπορεί να έχει συνταγογραφήσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δισκίων ώστε να δομηθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για παιδιά: ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Δοσολογία δύο φορές την ημέρα**

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

- Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία της δαρουναβίρης με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 75 χιλιοστόγραμμων.

Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες της δαρουναβίρης.

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

#### **Οδηγίες για παιδιά**

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις δαρουναβίρης και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν η δαρουναβίρη έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει, μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

#### **Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση της δαρουναβίρης που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 75 χιλιοστόγραμμων. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

#### **Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.  
Η
- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία Darunavir Mylan 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμων μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

#### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία Darunavir Mylan των 75 χιλιοστόγραμμων και των 150 χιλιοστόγραμμων και το πόσιμο εναιώρημα των 100 χιλιοστόγραμμων ανά χιλιοστόλιτρο έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική**  
Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan**

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Μη σταματήσετε τη λήψη Darunavir Mylan χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη της δαρουναβίρης. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μιας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)  
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός  
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή αρτηριακή πίεση, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης είναι 100 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Darunavir Mylan**

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 75 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### **Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 75 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη M στη μία πλευρά και DV1 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 75 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 480 δισκία και σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 480 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

### **Παρασκευαστής**

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

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

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Darunavir Mylan;

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan

##### Μην πάρετε το Darunavir Mylan:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

## Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού τυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του HIV ανήκει στην ίδια κατηγορία με τη δαρουναβίρη
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Mylan.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

## **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικοί σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Mylan.

### **Παιδιά**

Η δαρουναβίρη δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που **δεν πρέπει να τα συνδυάσετε** με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο «Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα»:

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που

ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη* (για την πρόληψη των σπασμών)
- *Δεξαμεθαζόνη* (κορτικοστεροειδές)
- *Εφαβιρένζη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- *Μποσεπρεβίρη* (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- *Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη* (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- *Σακουιναβίρη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη* (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- *Απιζαμπάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- *Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη*. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- *Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη* (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους* (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- *Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης*. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη* (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- *Δασατινίμπη, εβερόλιμους, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- *Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- *Σιμεπρεβίρη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αλφαιντανόλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan».

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη δαρουναβίρης.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

## **3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan**

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε Darunavir Mylan και ριτοναβίρη

εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή άπαξ ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία και άλλων περιεκτικότητας και ο γιατρός σας μπορεί να έχει συνταγογραφήσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δισκίων ώστε να δομηθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για παιδιά: ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

\* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία του Darunavir Mylan με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 150 χιλιοστόγραμμων. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

<b>Σωματικό βάρος</b>	<b>Μία δόση δαρουναβίρης είναι</b>	<b>Μία δόση ριτοναβίρης<sup>α</sup> είναι</b>
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

#### **Οδηγίες για παιδιά**

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις δαρουναβίρης και ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν η δαρουναβίρη έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

#### **Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση δαρουναβίρης που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 150 χιλιοστόγραμμων. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

#### **Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Ή

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία Darunavir Mylan 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμων μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

#### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία Darunavir Mylan των 75 χιλιοστόγραμμων και των 150 χιλιοστόγραμμων έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan**

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Μη σταματήσετε τη λήψη Darunavir Mylan χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη δαρουναβίρης. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας



- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης είναι 100 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Darunavir Mylan

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 150 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Λευκά έως υπόλευκα, ωσειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 150 mg με την εγχάραξη M στη μία πλευρά και DV2 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 150 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 240 δισκία και σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 60 και 240 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

### Παρασκευαστής

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge\***

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

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

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Darunavir Mylan;

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και τουλάχιστον σωματικού βάρους 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Darunavir Mylan

##### Μην πάρετε το Darunavir Mylan

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

##### Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λορασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρνεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το <i>Darunavir Mylan</i>
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το *Darunavir Mylan*.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Mylan.

### **Παιδιά**

Η δαρουναβίρη δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που **δεν πρέπει να τα συνδυάσετε** με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο ‘Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα.’.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με

άλλους HIV ΠIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη* (για την πρόληψη των σπασμών)
- *Δεξαμεθαζόνη* (κορτικοστεροειδές)
- *Εφαβιρένζη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- *Μποσεπρεβίρη* (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- *Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη* (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- *Σακουιναβίρη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη* (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- *Απιζαμπάνη, ετεζιλική, δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- *Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη*. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- *Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη* (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους* (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- *Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης*. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη* (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- *Δασατινίμπη, εβερόλιμους, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- *Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- *Σιμεπρεβίρη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).



Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με *όλα* τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο 3 ‘Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan.’

### **Κόση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Darunavir Mylan.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

## **3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε Darunavir Mylan και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

**Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση δαρουναβίρης που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 300 χιλιοστόγραμμα. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

**Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Ή

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία Darunavir Mylan 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

**Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε δύο δισκία δαρουναβίρης των 300 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε δύο δισκία δαρουναβίρης των 300 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία δαρουναβίρης των 75 χιλιοστόγραμμα και των 150 χιλιοστόγραμμα έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μίας φορές ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία και άλλων περιεκτικοτήτων και ο γιατρός σας μπορεί να έχει συνταγογραφήσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δισκίων ώστε να δομηθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για παιδιά: ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Δοσολογία δύο φορές την ημέρα**

<b>Σωματικό βάρος</b>	<b>Μια δόση είναι</b>
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

\* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία της δαρουναβίρης με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 150 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

**Δοσολογία μία φορά την ημέρα**

<b>Σωματικό βάρος</b>	<b>Μία δόση δαρουναβίρης είναι</b>	<b>Μία δόση ριτοναβίρης<sup>α</sup> είναι</b>
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Οδηγίες για παιδιά**

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις δαρουναβίρης και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν η δαρουναβίρη έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan**

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και

λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Μη σταματήσετε τη λήψη *Darunavir Mylan* χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του *Darunavir Mylan*. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνοι στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα

- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης είναι 100 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Darunavir Mylan

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη (Τύπου Α), γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 300 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη Μ στη μία πλευρά και DV3 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 300 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 30, 60 και 120 δισκία και σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 30 και 120 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

### Παρασκευαστής

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

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

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Darunavir Mylan;

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και

- δεν έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.
- σε ορισμένους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας).

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Darunavir Mylan

##### Μην πάρετε το Darunavir Mylan

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στην κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

**Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**  
Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού τυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με τη δαρουναβίρη
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Mylan.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

## **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Dargunavir Mylan.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η δαρουναβίρη δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Dargunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το Dargunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Μποσεπρεβίρη (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος).
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίπη, εβερόλιμους, νιλοτινίπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- Σιμεπρεβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοζίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων)
- *Μετφορμίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο 3 ‘Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan.’

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη της δαρουναβίρης.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

## **3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε δαρουναβίρη και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα δισκία δαρουναβίρης των 400 mg χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.

#### **Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η συνήθης δόση της δαρουναβίρης είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα Darunavir Mylan ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα Darunavir Mylan) μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε τη δαρουναβίρη κάθε ημέρα πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και με τροφή.

Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή.

Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν τη λήψη της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Ο τύπος της τροφής δεν είναι σημαντικός. Ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε τη λήψη της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

#### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε δύο δισκία των 400 χιλιοστόγραμμων την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη δαρουναβίρη και τη κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.

#### **Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

- Η συνήθης δόση της δαρουναβίρης είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
- Η
- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Συζητήστε με τον γιατρό σας για το ποια δόση είναι η σωστή για εσάς.

#### **Οδηγίες για παιδιά ηλικίας 3 ετών ή άνω, που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά**

- Λαμβάνετε 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείτε για το HIV σε συνδυασμό με τη δαρουναβίρη και τη ριτοναβίρη σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan**

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Μη σταματήσετε τη λήψη Darunavir Mylan χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του Darunavir Mylan. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να

περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή



- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης είναι 100 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Darunavir Mylan**

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### **Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 400 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη M στη μία πλευρά και DV4 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 400 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 30 και 60 δισκία και σε φιάλες HDPE που περιέχουν 60 και 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Darunavir Mylan;

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και τουλάχιστον σωματικού βάρους 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Darunavir Mylan

##### Μην πάρετε το Darunavir Mylan

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

##### Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρνεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το <i>Darunavir Mylan</i>
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το *Darunavir Mylan*.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικοί σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Mylan.

### **Παιδιά**

Η δαρουναβίρη δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που **δεν πρέπει να τα συνδυάσετε** με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο «Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα»:

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με

άλλους HIV ΠIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Φαινοβαρβιτάλη*, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- *Δεξαμεθαζόνη* (κορτικοστεροειδές)
- *Εφαβιρένζη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- *Μποσεπρεβίρη* (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- *Ριφαπεντίνη*, *ριφαμπουτίνη* (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- *Σακουιναβίρη* (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αμλοδιπίνη*, *διλτιαζέμη*, *δισοπυραμίδη*, *καρβεδιλόλη*, *φελοδιπίνη*, *φλεκαϊνίδη*, *λιδοκαΐνη*, *μετοπρολόλη*, *μεξιλετίνη*, *νιφεδιπίνη*, *νικαρδιπίνη*, *προπαφενόνη*, *τιμολόλη*, *βεραπαμίλη* (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- *Απιζαμπάνη*, *ετεζιλική* *δαβιγατράνη*, *ριβαροξαμπάνη*, *βαρφαρίνη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- *Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη*. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- *Ατορβαστατίνη*, *πραβαστατίνη*, *ροσουβαστατίνη* (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Κυκλοσπορίνη*, *εβερόλιμους*, *τακρόλιμους*, *σιρόλιμους* (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- *Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης*. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη* (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- *Δασατινίμη*, *εβερόλιμους*, *νιλοτινίμη*, *βινβλαστίνη*, *βινκριστίνη* (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- *Σιλντεναφίλη*, *τανταλαφίλη*, *βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση). *Σιμεπρεβίρη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).
- *Φαιντανύλη*, *οξυκωδόνη*, *τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοζίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός **δεν** είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο «Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan».

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Darunavir Mylan.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

## **2. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan**

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε Darunavir Mylan και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία



δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

**Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση δαρουναβίρης που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 600 χιλιοστόγραμμα. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του Darunavir Mylan.

**Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)**

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Ή

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία Darunavir Mylan 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

**Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε ένα δισκίο δαρουναβίρης των 600 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε ένα δισκίο δαρουναβίρης των 600 χιλιοστόγραμμα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία Darunavir Mylan των 75 χιλιοστόγραμμα και των 150 χιλιοστόγραμμα έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή άπαξ ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την

ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία Darunavir Mylan και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία μικρότερων περιεκτικοτήτων ώστε να δομηθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για παιδιά: ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

- Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία της δαρουναβίρης με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 75 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες της δαρουναβίρης.

#### Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση δαρουναβίρης είναι	Μία δόση ριτοναβίρης <sup>α</sup> είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

<sup>α</sup> πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

#### Οδηγίες για παιδιά

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με ριτοναβίρη. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις δαρουναβίρης και ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν η δαρουναβίρη έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή. Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία Darunavir Mylan των 75 mg και των 150 mg έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Μη σταματήσετε τη λήψη Darunavir Mylan χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**  
Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του Darunavir Mylan. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνος ή πόνος και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μιας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)  
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)  
- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός  
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)  
- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός  
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας  
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα  
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο  
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα

- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή αρτηριακή πίεση, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο ήπαρ, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Η διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης είναι 100 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Darunavir Mylan**

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### **Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 600 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη Μ στη μία πλευρά και DV5 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 600 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 30 και 60 δισκία και σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 30, 60 και 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

### **Παρασκευαστής**

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan AB

Tlf: + 46 855 522 750

(Sverige)

**Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.

Tel: + 44 1707 853000

(United Kingdom)

**Lietuva**

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

George Borg Barthet Ltd.

Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge\***

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&amp;G Med Trading SRL

Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Darunavir Mylan 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

δαρουναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Darunavir Mylan και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Darunavir Mylan;

Το Darunavir Mylan περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Η δαρουναβίρη είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Η δαρουναβίρη δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Η δαρουναβίρη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και

- δεν έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.
- σε ορισμένους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας).

Η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Darunavir Mylan

##### Μην πάρετε το Darunavir Mylan:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στην κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη.



- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

### Μη συνδυάζετε το **Darunavir Mylan** με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
<i>Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του HIV ανήκει στην ίδια κατηγορία με το Darunavir Mylan
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής

Μη συνδυάζετε τη δαρουναβίρη με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Darunavir Mylan.

Η δαρουναβίρη δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν δαρουναβίρη μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν δαρουναβίρη και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

## **Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας**

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε δαρουναβίρη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Η δαρουναβίρη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Ηλικιωμένοι**

Η δαρουναβίρη έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Darunavir Mylan.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Τα δισκία Darunavir Mylan 800 χιλιοστόγραμμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά.

### **Άλλα φάρμακα και Darunavir Mylan**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με τη δαρουναβίρη. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το Darunavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η δαρουναβίρη μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Η δαρουναβίρη με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις της δαρουναβίρης ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Μποσεπρεβίρη (για λοίμωξη από ηπατίτιδα C)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε δαρουναβίρη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Η δαρουναβίρη μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Η δαρουναβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίπη, εβερόλιμους, νιλοτινίπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- Σιμεπρεβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δαρουναβίρης μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων)
- *Μετορμίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### **Το Darunavir Mylan με τροφή και ποτό**

Βλέπε παράγραφο 3 ‘Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan.’

### **Κύηση και θηλασμός**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν τη δαρουναβίρη με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη της δαρουναβίρης.

Το Darunavir Mylan περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, επομένως είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

### 3. Πώς να πάρετε το Darunavir Mylan

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε δαρουναβίρη και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματάει η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα δισκία Darunavir Mylan των 800 mg προορίζονται μόνο για χρήση μία φορά την ημέρα.

#### **Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η συνήθης δόση του δαρουναβίρης είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε τη δαρουναβίρη κάθε ημέρα πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και με τροφή.

Η δαρουναβίρη δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή.

Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν τη λήψη της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Ο τύπος της τροφής δεν είναι σημαντικός. Ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε τη λήψη της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

#### **Οδηγίες για ενήλικες**

- Λαμβάνετε ένα δισκίο των 800 χιλιοστόγραμμων την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη δαρουναβίρη και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.

#### **Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
- Η  
600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

#### **Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

- Η συνήθης δόση της δαρουναβίρης είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα

**Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)**

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
- Η
- 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 300 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Συζητήστε με τον γιατρό σας για το ποια δόση είναι η σωστή για εσάς.

**Οδηγίες για παιδιά ηλικίας 3 ετών ή άνω, που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά**

- Λαμβάνετε 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης) την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη πάντα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε τη δαρουναβίρη μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείτε για το HIV σε συνδυασμό με δαρουναβίρη και ριτοναβίρη σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Darunavir Mylan από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Darunavir Mylan**

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με κομπισισάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Μη σταματήσετε τη λήψη Darunavir Mylan χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας**

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του Darunavir Mylan. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε τη δαρουναβίρη. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια

ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί η δαρουναβίρη.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα

- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με τη δαρουναβίρη. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του φορέα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Darunavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για blister με πλαστικό στη μία πλευρά και αλουμίνιο από την άλλη: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C.

Για blister με αλουμίνιο και στις δύο πλευρές: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Για φιάλες: Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 90 ημερών. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Darunavir Mylan**

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης.



- Τα άλλα συστατικά είναι άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, υπρομελλόζη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει μερικώς υδρολυμένη πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου, μακρογόλη και τάλκη.

### **Εμφάνιση του Darunavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 800 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη M στη μία πλευρά και DV8 στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Darunavir Mylan 800 mg διατίθενται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 30 δισκία και σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 30, 60 και 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69 800 Saint Priest  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ουγγαρία

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**Lietuva**  
BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

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

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

**Česká republika**  
Mylan Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

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

**Danmark**  
Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**  
George Borg Barthet Ltd.  
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

**Deutschland**  
Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Generics [UK] Ltd.  
Tel: + 44 1707 853000  
(United Kingdom)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodid.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

**Mylan OY**  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

