

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки  
Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (darunavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

Жълтеникаво-кафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирано означение S1 от едната страна. Размер на таблетката: 17 x 8,5 mm.

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

Кафеникаво-червени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирано означение S3 от едната страна. Размер на таблетката: 20 x 10 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Дарунавир Krka, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на пациенти с инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1).

Дарунавир Krka 400 mg и 800 mg таблетки могат да се използват за прилагане на подходящи дозови режими за лечение на HIV-1 инфекция при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и с тегло поне 40 kg, при които:

- досега не е прилагана антиретровирусна терапия (Antiretroviral therapy, ART) (вж. точка 4.2);
- е прилагана ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (darunavir resistance associated mutations, DRV-RAMs) и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетки  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/l$ . При взимането на решение за започване на терапия с дарунавир при пациенти, преминали ART, употребата на дарунавир се определя от изследване на генотипа (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция. След започване на лечение с дарунавир, пациентите трябва да се съветват да не

променят дозата, лекарствената форма или да не прекратяват терапията без да го обсъдят с медицинския си специалист.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Следователно, дарунавир може да има различни противопоказания и препоръки за съпътстващо лечение, в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

#### Дозировка

Дарунавир трябва винаги да се прилага перорално с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно, преди започването на лечението с дарунавир, трябва да се направи справка с Кратката характеристика на ритонавир.

Този продукт е наличен само като филмирани таблетки и по тази причина не е подходящ за пациенти, които не могат да преглътнат таблетките цели, например малки деца. За употреба при тези пациенти трябва да се потърсят по-подходящи лекарствени форми, съдържащи дарунавир.

#### *Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART*

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно приемани с ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна. Таблетките Дарунавир Krka 400 mg или 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно.

#### *Възрастни пациенти, които са лекувани преди това с ART*

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, лекувани с ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs)\* при които плазмените нива на HIV-1 РНК са  $< 100\,000$  копия/ml и броя на CD4+ клетките е  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.1) може да бъде използвана схема 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна. Таблетките Дарунавир Krka 400 mg или 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно.
- При всички останали пациенти, лекувани с ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на прилагане е 600 mg със 100 mg ритонавир два пъти дневно, приети с храна. Вижте Кратката характеристика на продукта за Дарунавир Krka 600 mg таблетки.

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

#### *Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART (на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 40 kg)*

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна.

#### *Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART (на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 40 kg)*

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, лекувани с ART, без DRV-RAMs\*, при които плазмените нива на HIV-1 РНК са  $< 100\,000$  копия/ml и броя на CD4+ клетките е  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.1) може да бъде използвана схема 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна. Таблетките Дарунавир Krka 400 mg или 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно. Дозата на друг фармакокинетичен енхансер, който трябва да се използва с дарунавир при деца на възраст под 12 години, не е установена.
- При всички останали пациенти, лекувани с ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на прилагане е описана в Кратката характеристика на продукта Дарунавир Krka 600 mg таблетки.

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

#### *Съвет при пропуснати дози*

Ако дозата дарунавир веднъж дневно и/или ритонавир е пропусната до 12 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме колкото е възможно по-скоро с храна предписаната доза дарунавир и ритонавир. Ако са изминали повече от 12 часа от обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.

Тази препоръка се базира на полуживота на дарунавир при наличието на ритонавир и на препоръчителния дозов интервал от приблизително 24 часа.

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза дарунавир с ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза дарунавир с ритонавир до следващото обичайно планирано време.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

За приложението при тази популация е налична ограничена информация и затова дарунавир трябва да се прилага с повишено внимание в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Дарунавир се метаболизира от чернодробната система. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, но дарунавир трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и до влошаване на профила му на безопасност. Следователно, дарунавир не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Дарунавир Кгка не трябва да се използва при деца

- под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3), или
- с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1).

За препоръчителните дози при деца, вижте Кратката характеристика на продукта за Дарунавир Кгка 600 mg таблетки.

##### *Бременност и след раждане*

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. Дарунавир/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия с дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). Дарунавир/ритонавир може да се счита за алтернатива.

### Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат дарунавир с ниска доза ритонавир до 30 минути след като приключат с храненето. Видът на храната не оказва влияние върху експозицията на дарунавир (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh).

Едновременното лечение с някой от следните лекарствени продукти поради възможността от намаляване на плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат и възможността за загуба на терапевтичен ефект (вж. точки 4.4 и 4.5):

Отнася се за дарунавир, потенциран или с ритонавир или с кобицистат:

- Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).
- Силни индуктори на CYP3A рифампицин и растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Едновременната употреба се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.4 и 4.5).

Отнася се за дарунавир, потенциран с кобицистат, а не когато е потенциран с ритонавир:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир. Съпътстващо приложение със силни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като това може да намали експозицията на кобицистат и дарунавир, което води до загуба на терапевтичен ефект. Силните индуктори на CYP3A включват например карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат, инхибира елиминирането на активните вещества, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарствен продукт. Следователно съпътстващото лечение с такива лекарствени продукти, за които увеличените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития е противопоказано (отнася се за дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат). Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5).
- дабигатран, тикагрелор (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с ART значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се направи изследване за резистентност.

Дарунавир трябва винаги да се прилага перорално с кобицистат или с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 5.2). Преди започване на лечението с дарунавир трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта ритонавир или на кобицистат.

Увеличението на дозата ритонавир спрямо препоръчителната в точка 4.2 не оказва значителен ефект върху концентрациите на дарунавир. Не се препоръчва да се променя дозата на ритонавир или на кобицистат.

Дарунавир се свързва предимно с  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с  $\alpha_1$ -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

##### Пациенти, лекувани с ART – прилагане веднъж дневно

Дарунавир Kгka, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, лекувани вече с ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК  $\geq 100\ 000$  копия/ml или брой на CD4+ клетките  $< 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от  $\geq 2$  нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В (вж. точка 5.1).

##### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на дарунавир при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.2 и 5.3).

##### Бременност

Дарунавир/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Изисква се повишено внимание при бременни жени със съпътстващо лечение, което може допълнително да потисне експозицията на дарунавир (вж. точки 4.5 и 5.2).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир, с намаляване нивата на  $C_{min}$  с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижена експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекция от майката на детето. Затова терапия с дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). Дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир, може да се счита за алтернатива.

##### Старческа възраст

Тъй като за употребата на дарунавир при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на дарунавир на пациенти в старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Тежки кожни реакции

В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансaminaзите. В редки случаи (< 0,1%) се съобщава за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens- Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Лечението с дарунавир трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано антиретровирусно лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир и ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. Дарунавир трябва да се използва внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

#### Хепатотоксичност

При употребата на дарунавир се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) с дарунавир/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, съществува повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с дарунавир, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се следят по време на лечението.

Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансaminaзите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от терапията с дарунавир, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир.

При наличието на данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болезненост на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с дарунавир, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

#### Пациенти със съпътстващи заболявания

#### *Чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на дарунавир не са установени при пациенти с тежки основни чернодробни нарушения и следователно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Поради повишаването на плазмената концентрация на несвързания дарунавир, дарунавир трябва да бъде използван внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Няма специални предупреждения или необходимост от коригиране на дозата на дарунавир/ритонавир при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и ритонавир се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа. Ето защо, не се изискват специални предпазни мерки или коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, затова не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Това трябва да се вземе под внимание, ако дарунавир се прилага едновременно с кобицистат при пациенти, при които изчисления креатининов клирънс се използва за корекция на дозите на едновременно приложените лекарствени продукти (вж. точка 4.2 и КХП на кобицистат).

Наличните понастоящем данни не са достатъчни за определяне дали едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат се свързва с по-голям риск от бъбречни нежелани реакции в сравнение със схеми, които включват тенофовир дизопроксил без кобицистат.

#### *Пациенти, страдащи от хемофилия*

Съобщава се за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, страдащи от хемофилия тип А и тип В и лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, страдащи от хемофилия, трябва да бъдат предупреждени за вероятността от увеличено кървене.

#### *Тегло и метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаите на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на CART. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация ако имат ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

#### Възпалителен синдром при имунно възстановяване



При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуланиопортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ринит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

#### Взаимодействие с лекарствени продукти

Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните. По този начин ефектите на едновременно приложените лекарствени продукти могат да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността. За пълна информация относно взаимодействията с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

#### *Фармакокинетичен енхансер и съпътстващи лекарства*

Дарунавир има различни профили за взаимодействие в зависимост от това дали съединението е потенцирано с ритонавир или кобицистат:

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, затова съпътстващата употреба на дарунавир/кобицистат със силни индуктори на CYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3) и не се препоръчва съпътстваща употреба със слаби до умерени индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на дарунавир/ритонавир или дарунавир/кобицистат с лопинавир/ритонавир, рифампицин и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*St John's wort*, *Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- За разлика от ритонавир, кобицистат няма никакви индуциращи ефекти върху ензими или транспортни протеини (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание, при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат по време на първите две седмици от лечението с дарунавир/кобицистат, особено ако дози от всички съпътстващо прилагани лекарствени продукти са били титрирани или коригирани по време на употреба на ритонавир като фармакоенхансер. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на съвместно прилаганото лекарство.

Приложението на ефавиренц в комбинация с потенциран дарунавир може да доведе до субоптимална  $C_{min}$  на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир 600/100 mg два пъти дневно. Вижте Кратка характеристика на продукта за Дарунавир Krka 600 mg таблетки (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gp, вж. точки 4.3 и 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Профилът на взаимодействие на дарунавир може да се различава в зависимост от това дали ритонавир или кобицистат се използва като фармакокинетичен енхансер. Следователно препоръките, дадени за съпътстващата употреба на дарунавир и други лекарствени продукти могат да се различават в зависимост от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3 и 4.4), и при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на

кобицистат е необходимо повишено внимание по време на лечението за първи път (вж. точка 4.4).

#### **Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (ритонавир като фармакоенхансер)**

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от СУР3А. Лекарствените продукти, индуциращи СУР3А активността се очаква да повишат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до понижаване на плазмените концентрации на тези съединения, следователно понижаването на плазмените концентрации на дарунавир, води до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.3 и 4.4). Индуктори на СУР3А, които са противопоказани, включват рифампицин, жълт кантарион и лопинавир.

Съвместното прилагане на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират СУР3А, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. Съвместното приложение със силни инхибитори на СУР3А4 не се препоръчва и подлежи на повишено внимание. Тези взаимодействия са описани в таблицата по-долу (напр. индинавир, азолови противогъбични средства като клотримазол).

#### **Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир (кобицистат като фармакоенхансер)**

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от СУР3А и съвместното приложение с индуктори на СУР3А може да доведе до по-ниска плазмена експозиция на дарунавир от терапевтичната. Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към СУР3А индукция, отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир: съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат с лекарствени продукти, които са силни индуктори на СУР3А (напр. жълт кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точка 4.3). Съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат, със слаби до умерени индуктори на СУР3А (напр. ефавиренц, етравирин, невирапин, флутиказон и бозентан) не се препоръчва (вж. таблицата на взаимодействията по-долу).

Същите препоръки са приложими за съвместното приложение със силни инхибитори на СУР3А4, независимо от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или с кобицистат (вж. точката по-горе).

#### **Лекарствени продукти, които могат да се повлияят от дарунавир, потенциран с ритонавир**

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на СУР3А, СУР2D6 и P-гр. Съвместното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от СУР3А и/или СУР2D6 или се транспортират от P-гр, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или нежелани реакции.

Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от СУР3А и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на потенциран дарунавир с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез СУР3А, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, потенциално водещи до загуба на терапевтичния им ефект (виж таблицата на взаимодействията по-долу).

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти

повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Следователно, дарунавир трябва да бъде използван единствено в комбинация с фармакокинетичен енхансер (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C8 (като паклитаксел, розиглитазон, репаглинид), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и съвместното прилагане със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези съединения (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, вижте таблицата за взаимодействията по-долу).

### **Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от дарунавир, потенциран с кобицистат**

Препоръките за дарунавир, потенциран с ритонавир, важат и за дарунавир, потенциран с кобицистат по отношение на субстратите на CYP3A4, CYP2D6, Р-гликопротеин, OATP1B1 и OATP1B3 (вж. противопоказания и препоръки, представени по-горе). Кобицистат 150 mg, приложен с дарунавир 800 mg веднъж дневно подобрява фармакокинетичните параметри на дарунавир по съпоставим начин с тези на ритонавир (вж. точка 5.2).

За разлика от ритонавир, кобицистат не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

### **Таблица на взаимодействията**

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчителните дози дарунавир или с различна схема на прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка). По този начин ефектите върху едновременно прилаганите лекарствени продукти може да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир или кобицистат се използва като фармакокинетичен енхансер. Следователно препоръките за съпътстващо лечение с дарунавир могат да бъдат различни в зависимост дали съединението е потенцирано с ритонавир или с кобицистат. Нито едно от проучванията за лекарствени взаимодействия, представени в таблицата по-долу не е провеждано с дарунавир, потенциран с кобицистат.

Важат същите препоръки, освен ако изрично не е посочено. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

В таблицата по-долу са изброени взаимодействията между дарунавир/ритонавир и антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на средното геометрично съотношение, което е в рамките на ( $\leftrightarrow$ ), под ( $\downarrow$ ) или над ( $\uparrow$ ) диапазона 80-125% („неустановено” с „ND”).

В таблицата по-долу е посочен специфичният фармакокинетичен енхансер, когато препоръките се различават.

В случай, че препоръката за дарунавир, когато се прилага едновременно с кобицистат или ниска доза ритонавир е една и съща, се използва терминът "потенциран дарунавир".

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с дарунавир, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

<b>ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Лекарствени продукти по терапевтични групи</b>	<b>Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)</b>	<b>Препоръки относно едновременно приложение</b>
<b>НIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>		
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC $\downarrow$ 22% долутегравир C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% долутегравир C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% дарунавир $\leftrightarrow$ * *Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни.	Потенциран дарунавир и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижаване в плазмената концентрация на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Потенциран дарунавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)</i>		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC $\downarrow$ 9% диданозин C <sub>min</sub> ND диданозин C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16% дарунавир AUC $\leftrightarrow$ дарунавир C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ дарунавир C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$	Потенциран дарунавир и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин се прилага на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на потенциран дарунавир по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно	тенофовир AUC $\uparrow$ 22% тенофовир C <sub>min</sub> $\uparrow$ 37% тенофовир C <sub>max</sub> $\uparrow$ 24% #дарунавир AUC $\uparrow$ 21% #дарунавир C <sub>min</sub> $\uparrow$ 24% #дарунавир C <sub>max</sub> $\uparrow$ 16% ( $\uparrow$ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир дизопроксил с потенциран дарунавир може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемачи нефротоксични

		<p>средства.</p> <p>Дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на тенофовир дизопроксил.</p>
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с потенциран дарунавир.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с потенциран дарунавир.	Потенциран дарунавир може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата. Дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на емтрицитабин и ламивудин.
<b>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)</b>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	<p>ефавиренц AUC ↑ 21%</p> <p>ефавиренц C<sub>min</sub> ↑ 17%</p> <p>ефавиренц C<sub>max</sub> ↑ 15%</p> <p>#дарунавир AUC ↓ 13%</p> <p>#дарунавир C<sub>min</sub> ↓ 31%</p> <p># дарунавир C<sub>max</sub> ↓ 15%</p> <p>(↑ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)</p>	<p>При комбинирането на ефавиренц с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, може да бъде показано клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C<sub>min</sub> на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).</p> <p>Не се препоръчва едновременната употреба с дарунавир, приложен съвместно с кобицистат (вж. точка 4.4).</p>
Етравирин 100 mg два пъти дневно	<p>етравирин AUC ↓ 37%</p> <p>етравирин C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>етравирин C<sub>max</sub> ↓ 32%</p> <p>дарунавир AUC ↑ 15%</p> <p>дарунавир C<sub>min</sub> ↔</p> <p>дарунавир C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин 200 mg два пъти дневно, може да се прилага без адаптиране на дозата.</p> <p>Не се препоръчва едновременната употреба с дарунавир, приложен съвместно с кобицистат (вж. точка 4.4).</p>
Невирапин 200 mg два пъти дневно	<p>невирапин AUC ↑ 27%</p> <p>невирапин C<sub>min</sub> ↑ 47%</p>	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага

	невирапин $C_{max}$ ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от СУР3А инхибиране)	без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с дарунавир, приложен съвместно с кобицистат (вж. точка 4.4).
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин $C_{min}$ ↑ 178% рилпивирин $C_{max}$ ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир $C_{min}$ ↓ 11% дарунавир $C_{max}$ ↔	Потенциран дарунавир и рилпивирин може да се използва без адаптиране на дозата.
<b>HIV протеазни инхибитори (PI) – без едновременно прилагане на ниска доза ритонавир<sup>†</sup></b>		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир $C_{min}$ ↑ 52% атазанавир $C_{max}$ ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир $C_{min}$ ↔ #дарунавир $C_{max}$ ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир 300 mg веднъж дневно.	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата. Дарунавир прилаган съвместно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на СУР3А4 (вж. точка 4.5).
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир $C_{min}$ ↑ 125% индинавир $C_{max}$ ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир $C_{min}$ ↑ 44% #дарунавир $C_{max}$ ↑ 11%  Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно.	Случаите на непоносимост може да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир. Дарунавир прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством едновременно приложение с инхибитор на СУР3А4 (вж. точка 4.5).
Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир $C_{min}$ ↓ 42% #дарунавир $C_{max}$ ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир $C_{min}$ ↓ 18% саквинавир $C_{max}$ ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg	Не се препоръчва комбинирането на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир. Дарунавир прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква потенциране с фармакоенхансер, посредством съвместно приложение с инхибитор на СУР3А4 (вж. точка 4.5).

	два пъти дневно.	
<b>HIV протеазни инхибитори (PI) - със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир<sup>†</sup></b>		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 23% лопинавир C <sub>max</sub> ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, едновременното приложение на потенциран дарунавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↔ лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 13% лопинавир C <sub>max</sub> ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 55% дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> базирано на стойности, които не са ненормализирани за дози	
<b>CCR5 АНТАГОНИСТИ</b>		
Маравирок 150 mg два пъти дневно	маравирок AUC ↑ 305% маравирок C <sub>min</sub> ND маравирок C <sub>max</sub> ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирок трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с потенциран дарунавир.
<b>α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква дарунавир да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на потенциран дарунавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>АНЕСТЕТИЦИ</b>		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от потенциран дарунавир	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или късна респираторна депресия.
<b>АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Потенциран дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с потенциран дарунавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации. Едновременното приложение на потенциран дарунавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).
Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C <sub>min</sub> ND дигоксин C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-гр)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с потенциран дарунавир. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до

		постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
<b>АНТИБИОТИЦИ</b>		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C <sub>min</sub> ↑ 174% кларитромицин C <sub>max</sub> ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 1% #дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с дарунавир/ритонавир (↑ кларитромицин от СУРЗА инхибиране и възможно инхибиране на P-gp).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с потенциран дарунавир. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
<b>АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ</b>		
Апиксабан Едоксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите, което може да доведе до повишен риск от кървене (СУРЗА и/или P-gp инхибиране)	Не се препоръчва използването на потенциран дарунавир с тези антикоагуланти.
Дабигатран Тикагрелор	Не е проучено. Едновременното приложение с потенциран дарунавир може да доведе до значително повишаване на експозицията на дабигатран или тикагрелор	Съпътстващо приложение с потенциран дарунавир с дабигатран или тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клопидогрел	Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност	Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир не се препоръчва  Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от СУР инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при съвместното му приложение с потенциран дарунавир.	Препоръчва се да се проследява международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се комбинира с потенциран дарунавир.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на СУР450 ензими)	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти. Употребата на тези лекарствени продукти с



		дарунавир/кобицистат е противопоказана (вж. точка 4.3).
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C <sub>min</sub> ↑ 54% карбамазепин C <sub>max</sub> ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 15% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за дарунавир/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на дарунавир/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир. Употребата на карбамазепин с дарунавир, приложен съвместно с кобицистат е противопоказана (вж. точка 4.3).
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с клонзепам може да повиши концентрациите на клонзепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с клонзепам
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C <sub>min</sub> ↓ 37% пароксетин C <sub>max</sub> ↓ 36% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔	В случай на едновременно прилагане на антидепресанти с потенциран дарунавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с потенциран дарунавир, трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта.
Сертралин 50 mg веднъж дневно	сертралин AUC ↓ 49% сертралин C <sub>min</sub> ↓ 49% сертралин C <sub>max</sub> ↓ 44% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 6% #дарунавир C <sub>max</sub> ↔	
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	За разлика от данните с дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат може да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране).  Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)	
<b>АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА</b>		
Метформин	Не е проучено. Въз основа на теоретични съображения, съвместното приложение на дарунавир с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на метформин.	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и коригиране на дозата метформин при пациенти, които приемат дарунавир, едновременно с кобицистат.

	(МАТЕ1 инхибиране)	(не се отнася за дарунавир съвместно с ритонавир)
<b>АНТИЕМЕТИЦИ</b>		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран дарунавир е противопоказано.
<b>АНТИМИКОТИЦИ</b>		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими) Концентрацията на вориконазол може да се повишава или понижава, когато е приложен с дарунавир, съвместно с кобицистат. (инхибиране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с потенциран дарунавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не е проучено. Потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците (и позаконазол, , изавуконазол, итраконазол или флуконазол може да повишат концентрацията на дарунавир. (инхибиране на на CYP3A и/или на P-gr)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. . Когато е необходимо съвместно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Клотримазол	Не е проучено. Съвместното системно приложение на клотримазол и потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (основано на популационен фармакокинетичен модел)	
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстваща употреба на колхицин и потенциран дарунавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-gr инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на потенциран дарунавир. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане едновременното приложение на колхицин с потенциран дарунавир е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).
<b>АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА</b>		
Артемтер/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час	артемтер AUC ↓ 16% артемтер C <sub>min</sub> ↔ артемтер C <sub>max</sub> ↓ 18% дихидроартемизинин AUC ↓ 18% дихидроартемизинин C <sub>min</sub> ↔ дихидроартемизинин C <sub>max</sub> ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C <sub>min</sub> ↑ 126% лумефантрин C <sub>max</sub> ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 13%	Комбинацията на потенциран дарунавир и артемтер/лумефантрин може да се прилага без адаптиране на дозата, но поради повишаване на експозицията на лумефантрин комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание.

	дарунавир $C_{max}$ ↔	
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ</b>		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с потенциран дарунавир не се препоръчва.  Комбинирането на рифампицин с потенциран дарунавир е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин $C_{min}$ ** ↑ ND рифабутин $C_{max}$ ** ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир $C_{min}$ ↑ 68% дарунавир $C_{max}$ ↑ 39% ** сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-О- дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сумата от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) се е увеличила 1,6 пъти, докато $C_{max}$ остава в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на дарунавир и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)	Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с дарунавир, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на дарунавир/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg дневно. Едновременното приложение на дарунавир, заедно с кобицистат и рифабутин не се препоръчва.
<b>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ</b>		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин	Не е проучено. Очаква се едновременното приложение с потенцирания дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (CYP3A инхибиране)	Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременното приложение с потенциран дарунавир, което води до възможност за увеличаване на

Еверолимус Иринотекан		нежеланите събития, обикновено свързвани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с потенциран дарунавир. Съпътстващата употреба на еверолимус или иринотекан и потенциран дарунавир не се препоръчва.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рisperидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp инхибиране)	Може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти, когато се прилагат съвместно с потенциран дарунавир. Съпътстващото приложение на потенциран дарунавир и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>β-БЛОКЕРИ</b>		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на съвместно приложение на потенциран дарунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блoкер.
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. Потенциран дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на блокери на калциевите канали. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с потенциран дарунавир.
<b>КОРТИКОСТЕРОИДИ</b>		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в едно клинично проучване, в което капсули ритонавир 100 mg два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато присъщите нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82- 89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти,	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболизират чрез CYP3A може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за

	<p>включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир все още са неизвестни.</p> <p>Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с потенциран дарунавир, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от СУРЗА метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.</p>
Дексаметазон (системен)	<p>Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (СУРЗА индукция)</p>	<p>Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с потенциран дарунавир.</p>
<b>ЕНДОТЕЛИН-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Бозентан	<p>Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (СУРЗА индукция)</p>	<p>Когато се прилага съпътстващо с дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Не се препоръчва съвместното приложение на дарунавир, едновременно с кобицистат и бозентан.</p>
<b>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)</b>		
<b>NS3-4A протеазни инхибитори</b>		
Елбасвир/гразопревир	<p>Потенциран дарунавир може да повиши експозицията на гразопревир. (СУРЗА и ОАТР1В инхибиране)</p>	<p>Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).</p>
Глекапревир/пибрентазвир	<p>Въз основа на теоретични съображения потенциран дарунавир може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-gr, BCRP и/или ОАТР1В1/3 инхибиране)</p>	<p>Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран дарунавир с глекапревир/пибрентазвир.</p>
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир или неговия фармакоенхансер. (СУР450 индукция)</p>	<p>Потенциран дарунавир не трябва да се използва съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на</p>

		лечението с жълт кантарион.
<b>HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с потенциран дарунавир. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно съпътстващата употреба на потенциран дарунавир с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ ≈2 пъти #дарунавир/ритонавир  аторвастатин AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> аторвастатин C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е желателно да се приложат аторвастатин и потенциран дарунавир се препоръчва да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Може да бъде направено постепенно увеличение на дозата аторвастатин в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> правастатин C <sub>min</sub> ND правастатин C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и потенциран дарунавир се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% <sup>  </sup> розувастатин C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> въз основа на публикувани данни с дарунавир/ритонавир  розувастатин AUC ↑ 93% <sup>§</sup> розувастатин C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> розувастатин C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е необходимо приложение на розувастатин и потенциран дарунавир се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
<b>ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА</b>		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран дарунавир да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>H2-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Потенциран дарунавир може да се прилага в комбинация с H2-рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при съвместното им приложение с потенциран дарунавир. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично проследяване нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстваща употреба на потенциран дарунавир и еверолимус.
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата	Съпътстващата употреба на

	употреба на салметерол и потенциран дарунавир може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	салметерол и потенциран дарунавир не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови нежелани събития със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ</b>		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) метадон C <sub>max</sub> ↓ 24%  Комбинацията дарунавир/кобицистат може да повиши плазмените концентрации на метадон (вж. КХП за кобицистат).	Когато се започва едновременно прилагане с потенциран дарунавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата на метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/налуксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C <sub>min</sub> ↔ бупренорфин C <sub>max</sub> ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C <sub>min</sub> ↑ 71% норбупренорфин C <sub>max</sub> ↑ 36% налуксон AUC ↔ налуксон C <sub>min</sub> ND налуксон C <sub>max</sub> ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се прилага с потенциран дарунавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с тези аналгетици
<b>ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно)	дроспиренон AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> дроспиренон C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> дроспиренон C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> етинилестрадиол AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> етинилестрадиол C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> етинилестрадиол C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> с дарунавир /кобицистат	Когато дарунавир се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия.
Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↓ 44% <sup>β</sup> етинилестрадиол C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> етинилестрадиол C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> норетиндрон AUC ↓ 14% <sup>β</sup> норетиндрон C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> норетиндрон C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> с дарунавир/ритонавир	Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат съвместно с потенциран дарунавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.

<b>ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран дарунавир и налоксегол е противопоказано.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ ТИП 5 (PDE-5)</b>		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно изпитване за лекарствени взаимодействия#, е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган съвместно с дарунавир и ниска доза ритонавир.	Комбинацията на аванафил и потенциран дарунавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с потенциран дарунавир трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстваща употреба на потенциран дарунавир със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 10 mg за 72 часа.
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония и потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (CYP3A инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с потенциран дарунавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Следователно, едновременната употреба на потенциран дарунавир и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с потенциран дарунавир не се препоръчва.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Потенциран дарунавир може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.
<b>СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ</b>		
Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерален)	Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизират от CYP3A. Едновременното приложение с потенциран дарунавир може да причини значително повишение на	Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага потенциран дарунавир съвместно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за



Золпидем	концентрацията на тези лекарствени продукти.  Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с потенциран дарунавир, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от съпътстващата употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.	седативните средства/хипнотиците.  Ако потенциран дарунавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение, в случай на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.  Приложението на потенциран дарунавир с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3).
Мидазолам (перорален) Триазолам		
<b>ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ</b>		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран дарунавир с дапоксетин е противопоказано.
<b>УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА</b>		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

# Проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).

† Ефикасността и безопасността при употребата на дарунавир със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир и типранавир) не са установени при пациенти с HIV. Във връзка с настоящите указания за лечение, двойна терапия с протеазни инхибитори по принцип не се препоръчва.

‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

По правило когато се взема решение за използване на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и впоследствие за намаляване на риска от предаване на HIV по вертикален път на новороденото, трябва да се вземат под внимание данните от проучванията с животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания за изхода от бременността с дарунавир при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Дарунавир, приложен съвместно с ниска доза ритонавир, трябва да се използва по време на бременност единствено, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от

неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Лечение с дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Кърмене

Не е известно дали дарунавир се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg дневно) води до токсичност. Поради опасността от предаване на HIV вируса и потенциала от нежелани реакции при кърмачета, майките трябва да бъдат инструктирани да не кърмят при никакви обстоятелства, ако приемат Дарунавир Kгka.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При прилагане на дарунавир при плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дарунавир в комбинация с кобицистат или ритонавир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при някои пациенти, чиито лечебни схеми включват дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза ритонавир, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се обсъжда способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

В хода на програмата за клинично разработване (N=2 613 лекувани досега пациенти, които са започнали терапия с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно), при 51,3% от пациентите се появява минимум една нежелана реакция. Общата средна продължителност на лечението е 95,3 седмици. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания и спонтанни съобщения са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-често наблюдаваните сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбоцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при вече лекувани пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани досега пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност. В анализ на седмица 192 при нелекувани досега пациенти, при които средната продължителност на лечението с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е 162,5 седмици, не са установени нови данни за безопасността.

По време на фаза III клинично изпитване GS-US-216-130 с дарунавир/кобицистат (N=313 нелекувани и лекувани пациенти), 66,5% от пациентите са получили поне една нежелана реакция. Средната продължителност на лечението е била 58,4 седмици. Най-честите нежелани реакции са диария (28%), гадене (23%) и обрив (16%). Сериозни нежелани реакции са захарен диабет, (лекарствена) свръхчувствителност, възпалителен синдром при имунно възстановяване, обрив и повръщане.

За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове (SOC) и категория по честота. Във всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

*Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/ритонавир в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период*

Системо-органичен клас по MedDRA Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухо око

редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия
редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алоpecia, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себореен дерматит, кожни лезии, ксероидерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

*Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти*

Системо-органен клас по MedDRA Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	(лекарствена) свръхчувствителност
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	анорексия, захарен диабет, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	необичайни сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария, гадене
чести	повръщане, коремна болка, подуване на корема, диспепсия, метеоризъм, повишаване на панкреасните ензими
нечести	остър панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
чести	повишаване на чернодробните ензими
нечести	хепатит*, цитолитичен хепатит*
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	обрив, (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен, пруритичен обрив, генерализиран обрив и алергичен дерматит)
чести	ангиоедем, пруритус, уртикария
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson*
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
чести	миалгия
нечести	остеонекроза*
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	

<i>нечести</i>	гинекомастия*
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	умора
нечести	астения
<i>Изследвания</i>	
чести	повишен креатинин в кръвта

\* тези нежелани лекарствени реакции не са съобщени при клинични проучвания с дарунавир/кобицистат, но са отбелязани при лечение с дарунавир/ритонавир и могат да се очакват и при дарунавир/кобицистат.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Обрив*

В проведените клинични проучвания обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството. За случаи на тежки кожни реакции вижте предупрежденията в точка 4.4. В клинично изпитване с едно рамо, изследващо дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно и други антиретровирусни средства, 2,2% от пациентите са прекъснали лечението поради обрив.

По време на програмата за клинично разработване на ралтегравир, прилаган при лекувани досега пациенти, независимо от причинно-следствената връзка, обриви се наблюдават по-често при терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир/ритонавир. Обриви, считани от изследователя за свързани с лекарството, настъпват с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обривите (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обривите е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Обривите, наблюдавани в клинични проучвания, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

##### *Нарушения на мускулно-скелетната система*

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTI.

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на CART. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

##### *Възпалителен синдром при имунно възстановяване*

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на CART, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Кървене при пациенти с хемофилия*

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Оценката на безопасността на дарунавир с ритонавир при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II изпитвания. Оценени са

следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, които са приемали дарунавир таблетки с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 21 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и телесно тегло между 10 и < 20 kg (16 участници с тегло от 15 kg до 20 kg), които са приемали дарунавир перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали дарунавир таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила, наблюдаван при популацията от възрастни.

#### Други специални популации

*Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С*

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир, прилаган съвместно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При коинфектираните пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансминази в началото и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Опитът от остро предозиране с дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ниска доза ритонавир, при човека е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без появата на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с дарунавир. Лечението на предозиране с дарунавир се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE10.

#### Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата ( $K_D$  от  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Той селективно инхибира разцепването на кодираните Gag-Pol полипротеини на HIV в инфектираните от вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

#### In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв и човешки моноцити/макрофаги със стойности на медианата на  $EC_{50}$  от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк панел от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О- първични изолати, със стойности на  $EC_{50}$  вариращи от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на  $EC_{50}$  са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87  $\mu M$  до > 100  $\mu M$ .

#### Резистентност

*In vitro* селекцията на резистентни към дарунавир вируси от изходния HIV-1 тип е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развият в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), носят 2 до 4 аминокиселинни субституции в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези мутации в протеазата.

Данните от клинични изпитвания при пациенти, лекувани вече с ART (изпитване *TITAN* и сборен анализ на проучвания *POWER 1, 2 и 3* и *DUET 1 и 2*), показват, че вирусологичният отговор към дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, намалява, когато на изходно ниво присъстват три или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) или когато тези мутации се развият по време на лечението.

Увеличението на изходната многократна промяна (fold change, FC) на дарунавир в  $EC_{50}$  е свързано с намаляването на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна  $FC \leq 10$  са чувствителни, изолатите с  $FC > 10-40$  са с намалена чувствителност, а изолатите с  $FC > 40$  са резистентни (вж. Клинични резултати).

Вируси, изолирани от пациенти на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно с вирусологичен неуспех, получили ребаунд, които са били чувствителни към типранавир на изходно ниво, в голяма част от случаите са останали чувствителни към него и след лечението.

Най-ниските степени на развитие на резистентен HIV вирус се наблюдават при пациенти, на които досега не е прилагана ART и които за първи път се лекуват с дарунавир в комбинация с друга ART.

В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори (PI) в случаите на вирусологичен неуспех като краен резултат в проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48	TITAN Седмица 48
--	------------------------	--------------------	---------------------



	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=294	дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=296	дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации <sup>b</sup> като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> Цензуриран алгоритъм TLOVR (време на загуба на вирусологичен отговор) без вирусологичен неуспех на базата на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, с изключение на TITAN (HIV-1 РНК < 400 копия/ml)

<sup>b</sup> Списъци на IAS-USA

#### Кръстосана резистентност

FC на дарунавир е по-малка от 10 на 90% от 3 309-те клинични изолата, резистентни към ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, което показва, че вирусите, резистентни към повечето протеазни инхибитори остават чувствителни към дарунавир.

При вирусологичен неуспех в изпитването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

При вирусологичен неуспех в изпитването GS-US-216-130 не е наблюдавана кръстосана резистентност с други HIV протеазни инхибитори.

#### Клинични данни

Фармакокинетичният потенциращ ефект на фармакокинетичен енхансер различен от ритонавир върху дарунавир е оценен във фаза I проучване при здрави индивиди, на които е прилаган

дарунавир 800 mg в комбинация с ритонавир 100 mg или друг фармакокинетичен енхансер веднъж дневно. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в стационарно състояние са съпоставими, когато са потенцирани с ритонавир.

#### Възрастни пациенти

#### Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART

Доказателствата за ефикасността на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно се основават на анализ на данните на седмица 192 от рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване *ARTEMIS* при пациенти, на които не е прилагана ART, инфектирани с HIV-1, сравняващо дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно (прилагани в режим два пъти дневно или веднъж дневно). И при двете рамена е използван фиксиран основен режим, съставен от тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността на седмици 48 и 96 от изпитването *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Седмица 48 <sup>a</sup>			Седмица 96 <sup>b</sup>		
Резултати	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика между леченията (95% CI от разликата)	Дарунави р/ ритонавир 800/100 m g веднъж дневно N=343	Лопинавир /ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика между леченията (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК <50 копия/ml <sup>c</sup> Всички пациенти	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
С HIV- РНК < 100 000 на изходно ниво	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
С HIV- РНК ≥ 100 000 на изходно	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
С изходен брой CD4+ клетки < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
С изходен брой CD4+ клетки ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>

Медиана на промяната в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	137	141		171	188	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

- a Данни, базирани на анализи на седмица 48  
b Данни, базирани на анализи на седмица 96  
c Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма  
d Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите  
e При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано се отбелязват с промяна, равна на 0

Не по-малка ефикасност на вирусологичния отговор към лечението с дарунавир/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница 12% граница за липса на превъзходство) и в двете популации – „планирани за лечение” (Intent-To-Treat, ИТТ) и „по протокол” (On Protocol, ОП) при анализа на седмица 48. Тези резултати се потвърждават и с анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване ARTEMIS. Те са запазили до седмица 192 от лечението в изпитване ARTEMIS.

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, които са лекувани преди това с ART

**ODIN** е Фаза III, рандомизирано, открито проучване, сравняващо дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани вече с ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

<b>ODIN</b>			
Резултати	Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N=294	Дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=296	Разлика между лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
С HIV-1 РНК на изходно ниво (копия/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
С изходен брой CD4+ клетки (x10 <sup>6</sup> /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)

С HIV-1 субтип:			
Тип В	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип АЕ	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип С	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Друг <sup>с</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>е</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

c Субтипове А1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF и CRF06\_CPX

d Разлика в средните стойности

e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ИТТ и ОР.

Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, лекувани с ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки x 10<sup>6</sup>/L (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

### Педиатрични пациенти

*Педиатрични пациенти, които не са лекувани с ART на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg*

**DIONE** е открито, Фаза II проучване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с ниска доза ритонавир при 12 HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, които не са лекувани с ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е дефиниран като намаляване на вирусния товар на плазмената HIV-1 РНК с поне 1,0 log<sub>10</sub> спрямо изходните стойности.

DIONE	
Резултати на седмица 48	Дарунавир/ритонавир N=12
HIV-1 RNA < 50 копия/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Промяна в процента CD4+ спрямо изходните стойности <sup>b</sup>	14
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> намаляване в плазмения вирусен товар спрямо изходните стойности	100%

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма.

b Участник, незавършил изпитването, се счита за случай на вирусологичен неуспех: на пациентите, прекратили участието си преди края на изпитването, се приписва промяна, равна на 0

За допълнителни клинични резултати от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с ART, направете справка с Кратката характеристика на продукта Дарунавир Krka 600 mg таблетки.

#### *Бременност и след раждане*

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 31 пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими данни за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1. Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени концентрации.

Дарунавир се метаболизира основно от CYP3A. Кобицистат и ритонавир инхибират CYP3A и по този начин значително увеличават плазмените концентрации на дарунавир.

За информация относно фармакокинетичните свойства на кобицистат консултирайте се с кратката характеристика на продукта.

#### Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир като цяло се достигат в рамките на 2,5-4,0 часа.

Абсолютната бионаличност при перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир, приложен самостоятелно, е приблизително 37% и се увеличава приблизително до 82% в присъствието на 100 mg ритонавир два пъти дневно. Общият ефект на фармакокинетично усилване от ритонавир е приблизително 14 пъти повишение на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация със 100 mg ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Когато се прилага без храна, относителната бионаличност на дарунавир в присъствието на кобицистат или ниска доза ритонавир е по-ниска в сравнение с приема с храна. Следователно, дарунавир таблетки трябва бъде приеман с кобицистат или ритонавир с храна. Видът на храната не се отразява на експозицията на дарунавир.

#### Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е  $88,1 \pm 59,0$  l (средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение) и се увеличава до  $131 \pm 49,9$  l (средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

### Биотрансформация

*In vitro* експериментални проучвания с човешки чернодробни микрозоми (HLM) показват, че дарунавир претърпява основно оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно изпитване с <sup>14</sup>C-дарунавир при здрави доброволци показва, че основна част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу изходната форма на HIV (див тип вирус).

### Елиминиране

След прием на доза 400/100 mg <sup>14</sup>C-дарунавир с ритонавир, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза <sup>14</sup>C-дарунавир може да бъде открита съответно в изпражненията и урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният елиминационен полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 74 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст 6-17 години и с минимално тегло 20 kg показва, че резултатът от приложените дози дарунавир/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 14 педиатрични пациенти, на които вече е прилагано лечение, на възраст 3 до < 6 години и с минимално тегло от 15 kg до < 20 kg показва, че приложените дози дарунавир/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 12 педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, показва че дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно води до експозиция на дарунавир сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. Затова същата доза веднъж дневно може да се използва и при юноши, които са получавали лечение, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs)\* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.2).

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

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на дарунавир/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM\* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките  $\geq 100$

клетки x 10<sup>6</sup>/L (вж. точка 4.2).

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

#### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително при изследваната възрастова група (18 до 75 години) пациенти, инфектирани с HIV (n=12, възраст ≥ 65) (вж. точка 4.4). Все пак при пациентите над 65 години са налице само ограничени данни.

#### *Пол*

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

#### *Бъбречно увреждане*

Резултатите от едно проучване за баланс на масите с <sup>14</sup>C-дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен. Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl между 30-60 ml/min, n=20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно в черния дроб. Едно изпитване при многократно приложение на дарунавир, прилаган съвместно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh, n=8) и умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh, n=8) чернодробно увреждане, са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (Клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (Клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно дарунавир трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

#### *Бременност и след раждане*

Експозицията на общия дарунавир и ритонавир, след прием на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема като цяло е по-ниска по време на бременност в сравнение с тази след раждането. Въпреки това, за несвързания (т.е. активен) дарунавир, фармакокинетичните параметри намаляват по-слабо по време на бременност в сравнение с тези след раждането, поради повишение на несвързаната фракция на дарунавир по време на бременност в сравнение с тази след раждането.

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Трети триместър на бременността (n=12)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1 922 ± 8 25	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=17)</b>	<b>Трети триместър на бременността (n=15)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици) (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 <sup>a</sup>	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 18%, 16% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 33%, 31% и 30% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир. При жени, приемащи дарунавир/кобицистат през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната фракция също значително намалява, включително и понижаване на нивата на  $C_{min}$  с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=7)</b>	<b>Трети триместър на бременността (n=6)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC <sub>24h</sub> , 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

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> и  $C_{min}$  са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



Провеждани са токсикологични проучвания при животни при експозиция до нива на клиничната експозиция на дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоеичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбoplastиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до слабо увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и повишен процент на фиброза на лангерхансовите острови на панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с третиране с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, еквивалентна на клиничната експозиция при препоръчителната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма никакви ефекти върху чифтосването или фертилитета при третиране с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под (AUC – 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчителната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, третирани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито при мишки, третирани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчителната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, причинява преходно намаление в наддаването на тегло в поколението преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на малките, които показват реакция на сръскащи шумове на 15-тия ден от лактацията и намалено оцеляване на малките по време на лактация. Тези ефекти може да се дължат на експозицията на малките на активното вещество чрез млякото и/или на токсичност при майката. При дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава никакво засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 дневна възраст. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдават свързани с прилагането смъртни случаи при млади плъхове, при които е приложен 1 000 mg/kg дарунавир (единична доза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократно доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност относно степента на развитие на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробните ензими при хората, дарунавир с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за канцерогенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове се наблюдават фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза. Прилагането на дарунавир не води до статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени

или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към неоплазми на щитовидната жлеза. При най-високите изследвани дози, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчителните терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция на или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при серия от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително за обратна мутация при бактерии (Ames), хромозомни аберации при човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Целулоза, микрокристална силицидирана (Целулоза, микрокристална; Силициев диоксид, колоиден безводен)  
Магнезиев стеарат (E470b)

*Филмово покритие*

Поли(винилов алкохол)  
Макрогол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172) – само за 400 mg таблетки  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

*400 mg филмирани таблетки:*

Бутилка (HDPE), затворена със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка от полипропилен (PP), със сушител:

- 30 таблетки: 1 бутилка с 30 филмирани таблетки,
- 60 таблетки: 2 бутилки с 30 филмирани таблетки,
- 90 таблетки: 3 бутилки с 30 филмирани таблетки,
- 180 таблетки: 6 бутилки с 30 филмирани таблетки.

*800 mg филмирани таблетки:*

Бутилка (HDPE), затворена със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка от полипропилен (PP), със сушител:

- 30 таблетки: 1 бутилка с 30 филмирани таблетки,
- 90 таблетки: 3 бутилки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*400 mg филмирани таблетки:*

30 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/001  
60 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/002  
90 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/003  
180 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/004

*800 mg филмирани таблетки:*

30 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/009  
90 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/010

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 Януари 2018

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Krka 600 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир (darunavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжево-кафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирано означение S2 от едната страна. Размер на таблетката: 19,5 x 10 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Дарунавир Krka, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на пациенти с инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) (вж. точка 4.2).

Дарунавир Krka 600 mg таблетки може да се използват за прилагане на подходящи дозови режими (вж. точка 4.2):

- за лечението на HIV-1 инфекция при възрастни пациенти, на които е прилагана антиретровирусна терапия (Antiretroviral therapy, ART), включително и тези, които са интензивно лекувани преди това;
- за лечението на HIV-1 инфекция при педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и с тегло минимум 15 kg.

При вземането на решение за започване на лечение с дарунавир, едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да се обсъди внимателно провежданото преди това лечение при всеки отделен пациент и видовете мутации, свързани с различните средства. Използването на дарунавир трябва да се ръководи от изследванията на генотипа и фенотипа (когато са възможни) и провежданото преди това лечение (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция. След започване на лечение с дарунавир, пациентите трябва да се съветват да не променят дозата, лекарствената форма или да не прекратяват терапията без да го обсъдят с медицинския си специалист.

#### Дозировка

Дарунавир трябва винаги да се прилага перорално заедно с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер (усилвател) и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно, преди започването на лечение с дарунавир, трябва да бъде направена справка с Кратката характеристика на продукта ритонавир.

Дарунавир Krka 600 mg филмирани таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават. Тази дозова форма не е подходяща за приложение при дози под 600 mg. С този продукт не е възможно да се прилагат всички педиатрични дози. Налична са и таблетки с друго количество

на активното вещество и други лекарствени форма на дарунавир.

*Възрастни пациенти, на които е прилагана ART*

Препоръчителната схема на прилагане е 600 mg два пъти дневно, приемана с ритонавир 100 mg два пъти дневно с храна. Таблетки Дарунавир Krka 600 mg може да се използват за изграждането на схема от 600 mg два пъти дневно.

*Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART*

За препоръчителните дози при пациенти, на които не е прилагана ART вижте кратката характеристика на продукта за Дарунавир Krka 400 mg и 800 mg таблетки.

*Педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART (на възраст 3-17 години с минимално тегло 15 kg)*

В таблицата по-долу са представени дозите дарунавир и ритонавир в зависимост от теглото при педиатрични пациенти.

<b>Препоръчителна доза дарунавир и ритонавир при педиатрични пациенти (3-17 г.), на които не е прилагано лечение<sup>a</sup></b>	
<b>Тегло (kg)</b>	<b>Доза (веднъж дневно с храна)</b>
≥ 15 kg to < 30 kg	600 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно
≥ 30 kg to < 40 kg	675 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно
≥ 40 kg	800 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно

<sup>a</sup> ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

*Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART (на възраст 3-17 години с минимално тегло 15 kg)*

Препоръчва се употребата на дарунавир и ритонавир два пъти дневно с храна.

При пациенти, на които са прилагани антиретровирусни лекарствени продукти, но без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs\*) и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки x 10<sup>6</sup>/L, може да се приложи схема от дарунавир с ритонавир веднъж дневно, приети с храна.

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

Препоръчителната доза дарунавир с ниска доза ритонавир при педиатрични пациенти зависи от телесното тегло и не трябва да надвишава препоръчителната доза за възрастни (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно).

<b>Препоръчителна доза дарунавир и ритонавир при педиатрични пациенти (3-17 г.), на които е прилагано лечение<sup>a</sup></b>		
<b>Тегло (kg)</b>	<b>Доза (веднъж дневно с храна)</b>	<b>Доза (два пъти дневно с храна)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно	375 mg дарунавир/50 mg ритонавир два пъти дневно
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно	450 mg дарунавир/60 mg ритонавир два пъти дневно
≥ 40 kg	800 mg дарунавир/100 mg ритонавир веднъж дневно	600 mg дарунавир/100 mg ритонавир два пъти дневно

<sup>a</sup> ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

При пациенти, на които е прилагана ART се препоръчва генотипно изследване на HIV. В случай, че генотипното изследване на HIV не е възможно, препоръчителната схема на прилагане на дарунавир/ритонавир при педиатрични пациенти, на които не са прилагани HIV протеазни инхибитори е веднъж дневно и два пъти дневно при пациенти, на които са прилагани HIV протеазни инхибитори.

*Съвет при пропуснати дози*

В случай, че доза от дарунавир и/или ритонавир бъде пропусната до 6 часа от обичайното време

за прием, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме колкото е възможно по-скоро с храна предписаната доза дарунавир и ритонавир. Ако са изминали повече от 6 часа от обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на прилагане.

Тази препоръка се базира на 15 часа полуживот на дарунавир, при наличието на ритонавир и на препоръчителния дозов интервал на прилагане от приблизително 12 часа.

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза дарунавир с ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза дарунавир с ритонавир до следващото обичайно планирано време.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

За приложението при тази популация е налична ограничена информация и затова дарунавир трябва да се прилага с повишено внимание в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Дарунавир се метаболизира от чернодробната система. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, но дарунавир трябва да се прилага внимателно при такива пациенти. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и до влошаване на профила му на безопасност. Следователно, дарунавир не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Дарунавир/ритонавир не трябва да се прилагат при деца, с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1).

Дарунавир/ритонавир не трябва да се прилагат при деца на възраст под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3).

В таблиците по-горе е представена схема на приложение на дарунавир и ритонавир, базирана на теглото.

#### *Бременност и след раждане*

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. Дарунавир/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2).

### Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат дарунавир с ниска доза ритонавир до 30 минути след приключване на храненето. Видът на храната не повлиява експозицията на дарунавир (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh).

Комбинирането на рифампицин с дарунавир и ниска доза ритонавир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба на дарунавир и ниска доза ритонавир с активни вещества, чийто клирънс е силно зависим от СУРЗА и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин,
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5).
- дабигатран, тикагрелор (вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с ART значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се извърши изследване за резистентност.

Дарунавир винаги трябва да се прилага перорално с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 5.2). Преди започване с лечението с дарунавир трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта ритонавир.

Увеличението на дозата ритонавир спрямо препоръчаната в точка 4.2 не оказва значителен ефект върху концентрациите на дарунавир. Не се препоръчва да се променя дозата на ритонавир.

Дарунавир се свързва предимно с  $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с  $\alpha 1$ -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, преминали ART – прилагане веднъж дневно

Дарунавир, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК  $\geq 100\,000$  копия/ml или брой на CD4+ клетките  $< 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от  $\geq 2$  нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на дарунавир при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.2 и 5.3).

#### Бременност

Дарунавир/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Изисква се повишено внимание при бременни жени със съпътстващо лечение, което може допълнително да потисне експозицията на дарунавир (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### Старческа възраст

Тъй като за употребата на дарунавир при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на дарунавир на пациенти в старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Тежки кожни реакции

В хода на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансaminaзите. В редки случаи ( $< 0,1\%$ ) се съобщава за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens-Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантемна пустулоза. Лечението с дарунавир трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано антиретровирусно лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир + ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. Дарунавир трябва да се използва внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

#### Хепатотоксичност

При употребата на дарунавир се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на дарунавир/ритонавир програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) с дарунавир/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, съществува повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално фатални чернодробни



нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с дарунавир/ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се следят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансaminaзите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от терапията с дарунавир/ритонавир.

При наличието на данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болезненост на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с дарунавир/ритонавир, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

#### Пациенти със съпътстващи заболявания

##### *Чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на дарунавир не са установени при пациенти с тежки основни чернодробни нарушения и следователно е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишаването на плазмената концентрация на несвързания дарунавир, дарунавир трябва да бъде използван внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Няма специални предупреждения или необходимост от коригиране на дозата на дарунавир/ритонавир при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и ритонавир се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа. Ето защо, не се изискват специални предпазни мерки или коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

##### *Пациенти, страдащи от хемофилия*

Има съобщения за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, страдащи от хемофилия тип А и тип В и лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, страдащи от хемофилия, трябва да бъдат предупреждени за вероятността от увеличено кървене.

##### *Тегло и метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаите на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на CART. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

### Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ринит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

### Взаимодействие с лекарствени продукти

Проведени са няколко проучвания за лекарствени взаимодействия с дарунавир в дози по-ниски от препоръчителните. По този начин, ефектите на едновременно прилаганите лекарствени продукти може да не бъдат достатъчно оценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността. За пълната информация за взаимодействия с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Приложението на ефавиренц в комбинация с потенциран дарунавир веднъж дневно може да доведе до субоптимална  $C_{min}$  на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gr вж. точки 4.3 и 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### **Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от дарунавир, потенциран с ритонавир**

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на CYP3A, CYP2D6 и P-gr. Съвместното приложение на дарунавир/ ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A и/или CYP2D6 или се транспортират от P-gr, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или нежелани реакции.

Едновременното приложение на потенциран дарунавир с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, потенциално водещи до загуба на терапевтичния им ефект (виж таблицата на взаимодействията по-долу).

Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Следователно, дарунавир трябва да бъде използван единствено в комбинация с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C8 (като паклитаксел, розиглитазон, репаглинид), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и съвместното прилагане със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези съединения (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, вж. таблицата за взаимодействията по-долу).

#### **Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир/ритонавир**

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от CYP3A. Очаква се, лекарствените продукти, които индуцират активността на CYP3A да увеличат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до по-ниски плазмени концентрации на дарунавир и ритонавир (например: рифампицин, жълт кантарион, лопинавир). Едновременното приложение на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на дарунавир и ритонавир (например: индинавир, азолни антимикотици като клотримазол). Тези взаимодействия са описани в таблицата за взаимодействията по-долу.

#### **Таблица на взаимодействията**

В таблицата по-долу са изброени взаимодействията между дарунавир/ритонавир и антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти.

Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на геометричното средно съотношение, което е в рамките на ( $\leftrightarrow$ ), под ( $\downarrow$ ) или над ( $\uparrow$ ) диапазона 80-125% ("неустановено" с "ND").

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчителните дози дарунавир или с различна схема на прилагане (вж. точка 4.2 Дозировка). По този начин ефектите върху едновременно прилаганите лекарствени продукти може да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността.

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с дарунавир, за информация, свързана с

пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

<b>ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Лекарствени продукти по терапевтични групи</b>	<b>Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)</b>	<b>Препоръки относно едновременно приложение</b>
<b>НIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Интегразни инхибитори</b>		
Долутегравир	долутегравир AUC ↓ 22% долутегравир C <sub>24h</sub> ↓ 38% долутегравир C <sub>max</sub> ↓ 11% дарунавир ↔* * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижение в плазмените концентрации на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
<b>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)</b>		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C <sub>min</sub> ND диданозин C <sub>max</sub> ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↔ дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Едновременно приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин е приложен на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на дарунавир/ритонавир по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C <sub>min</sub> ↑ 37% тенофовир C <sub>max</sub> ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 24% #дарунавир C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир дизопроксил с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с дарунавир и ниска доза ритонавир.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е	Дарунавир, приложен едновременно с ниска доза ритонавир, може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата.

	медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.	
<b>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)</b>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C <sub>min</sub> ↑ 17% ефавиренц C <sub>max</sub> ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 31% # дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)	При комбинирането на ефавиренц с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се наложи клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C <sub>min</sub> на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).
Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C <sub>min</sub> ↓ 49% етравирин C <sub>max</sub> ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C <sub>min</sub> ↔ дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин <u>200 mg два пъти дневно</u> може да се прилага без адаптиране на дозата.
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C <sub>min</sub> ↑ 47% невирапин C <sub>max</sub> ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от CYP3A инхибиране)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата.
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 178% рилпивирин C <sub>max</sub> ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 11% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и рилпивирин, може да се използва без адаптиране на дозата.
<b>HIV протеазни инхибитори (PI) – без съвместно прилагане на ниска доза ритонавир †</b>		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир C <sub>min</sub> ↑ 52% атазанавир C <sub>max</sub> ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно; Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата.

	300 mg веднъж дневно	
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C <sub>min</sub> ↑ 125% индинавир C <sub>max</sub> ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 44% #дарунавир C <sub>max</sub> ↑ 11% Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно	Случаите на непоносимост могат да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 42% #дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C <sub>min</sub> ↓ 18% саквинавир C <sub>max</sub> ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно.	Не се препоръчва комбинирането на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир.
<b>HIV протеазни инхибитори (PI) - (със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир) †</b>		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно  Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 23% лопинавир C <sub>max</sub> ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38%‡ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21%‡ лопинавир AUC ↔ лопинавир C <sub>min</sub> ↑ 13% лопинавир C <sub>max</sub> ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 55% дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ базирано на стойности, които не са ненормализирани за дози	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дозы за комбинацията не са установени. Следователно, съпътстващото приложение на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3)
<b>CCR5 АНТАГОНИСТИ</b>		
Маравирок 150 mg два пъти дневно	маравирок AUC ↑ 305% маравирок C <sub>min</sub> ND маравирок C <sub>max</sub> ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирок трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с дарунавир с ниска доза ритонавир.
<b>α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква дарунавир да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (СУРЗА инхибиране)	Едновременното приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>АНЕСТЕТИЦИ</b>		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез СУРЗА и може да бъде инхибиран от дарунавир,	Съпътстващата употреба на дарунавир и ниска доза ритонавир може да наложи

	прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.	понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или късна респираторна депресия.
<b>АНТИСТЕНОКАРНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон  Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации.  Дарунавир, едновременно приложен с ниска доза ритонавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).
Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C <sub>min</sub> ND дигоксин C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-gp)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с дарунавир/ритонавир. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
<b>АНТИБИОТИЦИ</b>		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C <sub>min</sub> ↑ 174% кларитромицин C <sub>max</sub> ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 1% # дарунавир C <sub>max</sub> ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с дарунавир/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-gp).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир  При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
<b>АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ</b>		
Апиксабан Едоксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на дарунавир с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите, което може да доведе до повишен риск от кървене. (CYP3A и/или P-gp инхибиране).	Не се препоръчва използването на потенциран дарунавир с тези антикоагуланти.
Дабигатран Тикагрелор	Не е проучено. Едновременното приложение с потенциран дарунавир може да доведе до значително	Съпътстващо приложение с потенциран дарунавир с дабигатран или тикагрелор е

Клопидогрел	повишаване на експозицията на дабигатран или тикагрелор  Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	противопоказано (вж. точка 4.3).  Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир не се препоръчва.  Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от СYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при едновременното му приложение с дарунавир с ниски дози ритонавир.	Препоръчва се да се проследява международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир, и неговия фармакоенхансер (индуциране на СYP450 ензими)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти.
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C <sub>min</sub> ↑ 54% карбамазепин C <sub>max</sub> ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 15% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за дарунавир/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на дарунавир/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир.
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на СYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с клоназепам.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно	пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C <sub>min</sub> ↓ 37% пароксетин C <sub>max</sub> ↓ 36% #дарунавир AUC ↔ # дарунавир C <sub>min</sub> ↔ # дарунавир C <sub>max</sub> ↔	В случай на едновременно приложение на антидепресанти с дарунавир и ниска доза ритонавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на



Сетралин 50 mg веднъж дневно	сетралин AUC ↓ 49% сетралин C <sub>min</sub> ↓ 49% сетралин C <sub>max</sub> ↓ 44% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C ↓ 6% #дарунавир C ↔	клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с дарунавир и ниска доза ритонавир трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта. Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти, възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Съпътстващата употреба на дарунавир едновременно с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)	
<b>АНТИЕМЕТИЦИ</b>		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран дарунавир е противопоказано.
<b>АНТИМИКОТИЦИ</b>		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не е проучено. Дарунавир може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците и позаконазол изавуконазол, итраконазол или флуконазол, могат да повишат концентрацията на дарунавир. (CYP3A и/или P-гр инхибиране)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо съвместно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg
Клотримазол	Не е проучено. Съвместното системно приложение на клотримазол и дарунавир, приложен едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (основано на популяционен фармакокинетичен модел)	
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстващата употреба на колхицин и дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-гр инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане прилагането на колхицин едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир е

		противопоказано(вж. точки 4.3 и 4.4).
<b>АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА</b>		
Артеметер/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час.	артеметер AUC ↓ 16% артеметер C <sub>min</sub> ↔ артеметер C <sub>max</sub> ↓ 18% дихидроартемизин AUC ↓ 18% дихидроартемизин C <sub>min</sub> ↔ дихидроартемизин C <sub>max</sub> ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C <sub>min</sub> ↑ 126% лумефантрин C <sub>max</sub> ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 13% дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Комбинацията от дарунавир и артеметер/лумефантрин може да се използва без адаптиране на дозата; но поради повишаване експозицията на лумефантрин, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание.
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ</b>		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с дарунавир, приложен съпътстващос ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с дарунавир, който се прилага с ниска доза ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C <sub>min</sub> ** ↑ ND рифабутин C <sub>max</sub> ** ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C <sub>min</sub> ↑ 68% дарунавир C <sub>max</sub> ↑ 39% ** сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-О-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) се е увеличила 1,6 пъти, докато C <sub>max</sub> е останала в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба	Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с дарунавир, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на дарунавир/ритонавир. На

	на дарунавир и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)	базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg/ден.
<b>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ</b>		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус Иринотекан	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (CYP3A инхибиране)	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременното приложение дарунавир с ниска доза ритонавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързвани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с дарунавир и ниска доза ритонавир. Съвместната употреба на еверолимус или иринотекан с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир не се препоръчва.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на този антипсихотик. (CYP3A инхибиране)	Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp инхибиране)	Когато се прилагат едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.  Съпътстващото приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир, луразидон, пимозид и сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>β-БЛОКЕРИ</b>		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на едновременно приложение на дарунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин	Не е проучено. дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се очаква да повиши плазмените	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции,

Никардипин Нифедипин Верапамил	концентрации на блокерите на калциевите канали. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	когато тези лекарствени продукти се комбинират с дарунавир с ниска доза ритонавир.
<b>КОРТИКОСТЕРОИДИ</b>		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в едно клинично изпитване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато вътрешните нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с дарунавир и ниска доза ритонавир, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.	Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболизират чрез CYP3A може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна недостатъчност. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от CYP3A метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (CYP3A индукция)	Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
<b>ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Бозентан	Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и дарунавир, едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмената концентрация на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (CYP3A индукция)	Когато се прилага съпътстващос дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан.
<b>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)</b>		
<i>NS3-4A протеазни инхибитори</i>		
Елбасвир/гразопревир	Дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на гразопревир. (CYP3A и OATP1B инхибиране)	Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения потенциран дарунавир може да повиши експозицията на глекапревир и	Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран дарунавир с

	пибрентазвир. (P-гр, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	глекапревир/пибрентазвир.
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. (CYP450 индукция)	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се използва едновременно с продукти, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуцираният ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
<b>HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно едновременната употреба на дарунавир, прилаган съпътстващо с ниска доза ритонавир, с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ ≈2 пъти # дарунавир/ритонавир	Когато е необходимо приложение на аторвастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, препоръчва се да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Едно постепенно увеличение на дозата аторвастатин може да бъде направено в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81%¶ правастатин C <sub>min</sub> ND правастатин C <sub>max</sub> ↑ 63% ¶ до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48%   розувастатин C <sub>max</sub> ↑ 144%      въз основа на публикувани данни с	Когато е необходимо приложение на розувастатин и дарунавир, прилаган

	дарунавир/ритонавир	едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
<b>ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА</b>		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран дарунавир да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>H2-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C <sub>min</sub> ↔ #дарунавир C <sub>max</sub> ↔	Дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с H2-рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при съвместното им приложение с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично проследяване нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстващата употреба на еверолимус и дарунавир, приложен съвместно с ниска доза ритонавир.
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и дарунавир съвместно с ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ</b>		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) метадон C <sub>max</sub> ↓ 24%	Когато се започва едновременно прилагане с потенциран дарунавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата на метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/ налоксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C <sub>min</sub> ↔ бупренорфин C <sub>max</sub> ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46%	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е

	<p>норбупренорфин <math>C_{min}</math> ↑ 71%</p> <p>норбупренорфин <math>C_{max}</math> ↑ 36%</p> <p>наллоксон AUC ↔</p> <p>наллоксон <math>C_{min}</math> ND</p> <p>наллоксон <math>C_{max}</math> ↔</p>	<p>установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се прилага съвместно с потенциран дарунавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.</p>
<p>Фентанил</p> <p>Оксикодон</p> <p>Трамадол</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с тези аналгетици.</p>
<b>ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
<p>Дроспиренон</p> <p>Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно)</p> <p>Етинилестрадиол</p> <p>Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно</p>	<p>Не е проучено с дарунавир/ритонавир</p> <p>етинилестрадиол AUC ↓ 44%<sup>β</sup></p> <p>етинилестрадиол <math>C_{min}</math> ↓ 62%<sup>β</sup></p> <p>етинилестрадиол <math>C_{max}</math> ↓ 32%<sup>β</sup></p> <p>норетиндрон AUC ↓ 14%<sup>β</sup></p> <p>норетиндрон <math>C_{min}</math> ↓ 30%<sup>β</sup></p> <p>норетиндрон <math>C_{max}</math> ↔<sup>β</sup></p> <p><sup>β</sup> с дарунавир/ритонавир</p>	<p>Когато дарунавир се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия.</p> <p>Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат съвместно с дарунавир и ниска доза ритонавир.</p> <p>Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.</p>
<b>ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
<p>Налоксегол</p>	<p>Не е проучено.</p>	<p>Едновременното приложение на потенциран дарунавир и налоксегол е противопоказано.</p>
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)</b>		
<p>За лечение на еректилна дисфункция</p> <p>Аванафил</p> <p>Силденафил</p> <p>Тадалафил</p> <p>Варденафил</p>	<p>В едно изпитване за лекарствени взаимодействия#, е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир.</p>	<p>Комбинацията на аванафил и дарунавир съвместно с ниска доза ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстващо приложение на дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в</p>

		единична доза, не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 10 mg за 72 часа.
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония съвместно с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (СУРЗА инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Ето защо едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с дарунавир и ниска доза ритонавир не се препоръчва.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C min ↔ #дарунавир C max ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.
<b>СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ</b>		
Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерален) Золпидем	Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизират от СУРЗА. Едновременното приложение с дарунавир/ритонавир, може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти.	Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага дарунавир съвместно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците.
Мидазолам (перорален) Триазолам	Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от съпътстващата употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.	Ако дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир се приложи едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължително седирание.



		Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.  Приложението на дарунавир и ниска доза ритонавир с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ</b>		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран дарунавир с дапоксетин е противопоказано.
<b>УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА</b>		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

# Проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).

† Ефикасността и безопасността при употребата на дарунавир със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир и типранавир) не са проучени при пациенти с HIV. Във връзка с настоящите указания за лечение, двойна терапия с протеазни инхибитори по принцип не се препоръчва.

‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

По правило когато се взема решение за използване на антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и впоследствие за намаляване на риска от предаване на HIV по вертикален път на новороденото, трябва да се вземат под внимание данните от проучванията с животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания за изхода от бременността с дарунавир при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, трябва да се използва по време на бременност единствено, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

##### Кърмене

Не е известно дали дарунавир се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg/дневно) води до токсичност. Поради опасността от предаване на HIV вируса и потенциала от нежелани реакции при кърмачета, майките трябва да бъдат инструктирани да не кърмят при никакви обстоятелства, ако приемат Дарунавир Kгka.

##### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При прилагане на дарунавир при плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дарунавир в комбинация с ритонавир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при някои пациенти, чиито лечебни схеми включват дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се обсъжда способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

В хода на програмата за клинично разработване (N=2 613 лекувани досега пациенти, които са започнали терапия с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно), при 51,3% от пациентите се появява минимум една нежелана реакция. Общата средна продължителност на лечението е 95,3 седмици. Най-честите нежелани реакции, съобщавани в клинични проучвания и спонтанни съобщения са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-често наблюдаваните сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбоцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при вече лекувани пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани досега пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност. В анализ на седмица 192 при нелекувани досега пациенти, при които средната продължителност на лечението с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е 162,5 седмици, не са установени нови данни за безопасността.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове (SOC) и категория по честота. Във всяка категория по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

*Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/ритонавир в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период*

Системо-органичен клас по MedDRA Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия

нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухи очи
редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия
редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език

<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алоpecia, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себорееен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубиноурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Обрив*

В проведените клинични проучвания обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството. За случаи на тежки кожни реакции вижте предупрежденията в точка 4.4.

По време на програмата за клинично разработване на ралтегравир, прилаган при лекувани досега пациенти, независимо от причинно-следствената връзка, обриви се наблюдават по-често при терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир/ритонавир. Обриви, считани от изследователя за свързани с лекарството, настъпват с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обривите (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота е съответно 2,4, 1,1 и 2,3 на 100 ПГ. Обривите, наблюдавани в клинични проучвания, са леки до умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система*

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на протеазни инхибитори, особено в комбинация с NRTI.

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на CART. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

#### *Възпалителен синдром при имунно възстановяване*

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на CART, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да възникнат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### *Кървене при пациенти с хемофилия*

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Оценката на безопасността при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II изпитвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, които са приемали дарунавир таблетки с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 21 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и телесно тегло между 10 и < 20 kg (16 участници с тегло от 15 kg до 20 kg), които са приемали дарунавир перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.
- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали дарунавир таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила, наблюдаван при популацията от възрастни.

#### Други специални популации

*Пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит B и/или вируса на хепатит C*

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир, прилаган съвместно с

ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При коинфектираните пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансминази в началото и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

### **4.9 Предозиране**

Опитът от остро предозиране с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, при човека е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без появата на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с дарунавир. Лечението на предозиране с дарунавир се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE10.

#### Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата ( $K_D$  от  $4,5 \times 10^{-12} M$ ). Той селективно инхибира разцепването на -кодираните Gag-Pol полипротеини на HIV в инфектираните от вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

#### In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв и човешки моноцити/макрофаги със стойности на медианата на  $EC_{50}$  от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк панелот HIV-1 група М (А, В, С, D, E, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на  $EC_{50}$  вариращи от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на  $EC_{50}$  са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87  $\mu M$  до > 100  $\mu M$ .

#### Резистентност

*In vitro* селекцията на резистентни към дарунавир вируси от изходния HIV-1 тип е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развият в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи

намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), носят 2 до 4 аминокиселинни субституции в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези мутации в протеазата.

Данните от клинични изпитвания при пациенти, лекувани вече с ART (изпитване *TITAN* и сборен анализ на проучвания *POWER* 1, 2 и 3 и *DUET* 1 и 2), показват, че вирусологичният отговор към дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, намалява, когато на изходно ниво присъстват три или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V) или когато тези мутации се развият по време на лечението.

Увеличението на изходната многократна промяна (fold change, FC) на дарунавир в EC50 е свързано с намаляването на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна  $FC \leq 10$  са чувствителни, изолатите с  $FC > 10-40$  са с намалена чувствителност, а изолатите с  $FC > 40$  са резистентни (вж. Клинични резултати).

Вируси, изолирани от пациенти на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно с вирусологичен неуспех, получили ребаунд, които са били чувствителни към типранавир на изходно ниво, в голяма част от случаите са останали чувствителни към него и след лечението.

Най-ниските степени на развитие на резистентен HIV вирус се наблюдават при пациенти, на които досега не е прилагана ART и които за първи път се лекуват с дарунавир в комбинация с друга ART.

В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори (PI) в случаите на вирусологичен неуспех в крайна точка на проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48		TITAN Седмица 48
	Дарунавир/ Ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=294	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=296	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации <sup>b</sup> като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори (PI RAM)	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с				

изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор:				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

- a Цензуриран алгоритъм TLOVR (време на загуба на вирусологичен отговор) без вирусологичен неуспех на базата на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, с изключение на TITAN (HIV-1 РНК < 400 копия/ml)
- b Списъци на IAS-USA

#### Кръстосана резистентност

ФС на дарунавир е по-малка от 10 на 90% от 3 309-те клинични изолата, резистентни към ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, което показва, че вирусите, резистентни към повечето протеазни инхибитори остават чувствителни към дарунавир.

При вирусологичен неуспех лечение в изпитването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

#### Клинични резултати

##### Възрастни пациенти

За резултати от клинични проучвания при възрастни пациенти, на които не е прилагана ART, вижте кратката характеристика на продукта Дарунавир Krka 400 mg и 800 mg таблетки.

##### Ефикасност на дарунавир 600 mg два пъти дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир два пъти дневно при пациенти, лекувани с ART

Доказателствата за ефикасността на дарунавир, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), при пациенти, на които е прилагана ART, са базирани на анализа на седмица 96 от изпитване *TITAN* Фаза III при пациенти, нелекувани с лопинавир, които са били на ART, на анализа на седмица 48 от изпитване *ODIN* Фаза III при пациенти, на които е прилагана ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир и анализа на седмица 96 от Фаза IIb, проучвания *POWER* 1 и 2 при пациенти, преминали ART, с високо ниво на резистентност към протеазни инхибитори.

*TITAN* е рандомизирано, контролирано, открито Фаза III изпитване, сравняващо едновременното прилагане на дарунавир с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), спрямо лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно), при HIV-1 инфектирани възрастни пациенти, на които е прилагана ART, но не са лекувани с лопинавир. И при двете рамена е използван оптимален основен режим (OBR), съставен най-малко от 2 антиретровирусни средства (NRTI със или без NNRTI).

В таблицата по-долу са представени данни за ефикасността от анализ на седмица 48 от изпитването *TITAN*.

TITAN
-------



Резултати	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=298	Лопинавир/ ритонавир 400/100 mg два пъти дневно + OBR N=297	Разлика между леченията (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
медиана на промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 106/L) <sup>c</sup>	88	81	

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

c NC=F

На седмица 48 не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с дарунавир/ритонавир, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 400 и < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% за липса на превъзходство) и в двете популации – ИТТ и ОР. Тези резултати се потвърждават и при анализа на данните на седмица 96 от лечението в изпитване *TITAN*, където 60,4% от пациентите в рамото на дарунавир/ритонавир имат ниво на HIV-1 РНК < 50 копия /ml на седмица 96 в сравнение с 55,2% в рамото на лопинавир/ритонавир [разлика: 5,2%, 95% CI (-2,8; 13,1)].

**ODIN** е Фаза III, рандомизирано, открито проучване, сравняващо дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

ODIN			
Резултати	Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N=294	Дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N=296	Разлика между леченията (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
С изходно ниво на HIV-1 РНК (копия/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
С изходен брой на CD4+ клетки (x10 <sup>6</sup> /L) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип Тип В Тип АЕ Тип С Друг <sup>c</sup>	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

стойности (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>			
---	--	--	--

- a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма  
b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите  
c Субтипове A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF и CRF06\_CPX  
d Разлика в средните стойности  
e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ИТТ и ОР.

Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки x 10<sup>6</sup>/L (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

Проучванията **POWER 1** и **POWER 2** са рандомизирани, контролирани проучвания, сравняващи дарунавир, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) и контролна група от инфектирани с HIV-1 пациенти с неуспех при повече от една схема на лечение, съдържаща протеазен инхибитор, които приемат протеазни инхибитори със схема по избор на изследователя. И в двете проучвания е използван оптимален основен режим (OBR), съдържащ минимум 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI) със или без енфувиртид (ENF).

Таблицата по-долу показва данните за ефикасността от 48-седмичните и 96-седмичните анализи от сборните проучвания **POWER 1** и **POWER 2**.

POWER 1 и POWER 2 сборни данни						
	Седмица 48			Седмица 96		
Резултати	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика между леченията	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контролна група n=124	Разлика между леченията
HIV РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

- a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма  
b Според продължаване на наблюдението след получаване на последните данни  
c 95% доверителни интервали

Анализите на данните до седмица 96 от лечението в изпитвания **POWER** показват устойчива антиретровирусна ефикасност и имунологична полза.

От 59 пациенти, които отговарят на лечението с пълна супресия на вируса (< 50 копия/ml) на седмица 48, 47 пациенти (80% от тези, които отговарят на лечението на седмица 48) продължават да отговарят на лечението и на седмица 96.

*Изходен генотип или фенотип и вирусологичен отговор*

Изходният генотип и изходните FC на дарунавир (промяна в чувствителността спрямо нормата) са прогностичен фактор за вирусологичния резултат.

Процент (%) на пациентите с отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 24 седмица) към дарунавир, прилаган с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, според изходния генотип<sup>a</sup> и изходните FC на дарунавир и при употреба на енфувитрид (ENF): резултат от анализа на проучванията POWER и DUET.

Отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на седмица 24) %, n/N	Брой на изходните мутации <sup>a</sup>				Изходна FC на дарунавир <sup>b</sup>			
	Всички граници	0-2	3	≥ 4	Всички граници	≤ 10	10-40	> 40
Всички пациенти	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
Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Пациенти, нелекувани досега с ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

a Брой на мутациите от списъка с мутации, свързани с намален отговор към дарунавир/ритонавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V или L89V)

b Многократна промяна в ЕС

c „Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF“ са пациенти, които не са приемали ENF или такива, които приемат ENF, но не за първи път

d „Пациенти, нелекувани досега с ENF“ са пациенти, които употребяват ENF за първи път

#### Педиатрични пациенти

За резултати от клинични проучвания при педиатрични пациенти на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години, вижте Кратката характеристика на продукта Дарунавир Кгк 400 и 800 mg таблетки.

#### Педиатрични пациенти, на които е прилагана ART, на възраст от 6 до < 18 години и с минимално тегло 20kg

**DELPHI** е открито Фаза II изпитване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с ниска доза ритонавир при 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, на които е прилагана ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 за препоръчителни дози в зависимост от теглото). Вирусологичният отговор е определен като понижен вирусен товар на плазмената HIV-1 РНК с минимум 1,0 log<sub>10</sub> спрямо изходните стойности.

В това проучване на пациентите с риск от прекратяване на терапията поради непоносимост към ритонавир перорален разтвор (напр. нетърпимост към вкуса) е било разрешено да преминат към прием на капсули. От 44 пациенти, приемащи ритонавир перорален разтвор, 27 са преминали към прием на капсула 100 mg и са надвишили дозата ритонавир спрямо теглото, но без промени в наблюдаваната безопасност.

DELPHI	
Резултати на седмица 48	Дарунавир/ритонавир N=80
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)

Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности <sup>b</sup>	147
--	-----

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано, се отбелязват с промяна, равна на 0

Съгласно цензурирания алгоритъм TLOVR 24 (30,0%) пациенти са имали вирусологичен неуспех, от които 17 (21,3%) са с рецидив, а 7 (8,8%) – с липсващ предшестващ отговор.

#### Педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години, на които е прилагана ART

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства, при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, на които е прилагана ART, на възраст от 3 до < 6 години и тегло от 10 kg до < 20 kg, са оценени в отворено Фаза II изпитване **ARIEL**. Пациентите са приемали базирана на теглото терапевтична схема на лечение с два приема дневно, пациентите с тегло от 10 kg до < 15 kg приемат доза дарунавир/ритонавир 25/3 mg/kg два пъти дневно, а тези с тегло от 15 kg до < 20 kg – 375/50 mg два пъти дневно. На седмица 48 вирусологичният отговор, дефиниран като процент пациенти с доказан плазмен вирусен товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml, е бил оценен при 16 педиатрични пациенти с тегло от 15 kg до < 20 kg и 5 педиатрични пациенти с тегло от 10 kg до < 15 kg, получавали дарунавир/ритонавир в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 препоръки за дозиране на килограм телесно тегло).

ARIEL		
Резултати на седмица 48	дарунавир/ритонавир	
	10 kg до < 15 kg N=5	15 kg до < 20 kg N=16
HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Промяна в процента CD4+ спрямо изходните стойности <sup>b</sup>	4	4
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности <sup>b</sup>	16	241

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b NC=F

Данните за ефикасност при педиатричните пациенти под 15 kg са ограничени и не могат да се правят препоръки за дозировката.

#### Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 31 пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1. Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на  $\alpha$ 1-кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения  $\alpha$ 1-кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени

концентрации.

Дарунавир се метаболизира основно от цитохром СYP3A. Ритонавир инхибира СYP3A и по този начин значително увеличава плазмените концентрации на дарунавир.

#### Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир като цяло се достигат в рамките на 2,5-4,0 часа.

Абсолютната бионаличност при перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир, приложен самостоятелно, е приблизително 37% и се увеличава приблизително до 82% в присъствието на 100 mg ритонавир два пъти дневно. Общият ефект на фармакокинетично усилване от ритонавир е приблизително 14 пъти повишение на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация със 100 mg ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Когато се прилага без храна, относителната бионаличност на дарунавир в присъствието на ниска доза ритонавир е 30% по-ниска в сравнение с приема с храна. Следователно, дарунавир таблетки трябва бъде приеман с ритонавир и с храна. Видът на храната не се отразява на експозицията на дарунавир.

#### Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е  $88,1 \pm 59,0$  l (средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение) и се увеличава до  $131 \pm 49,9$  l (средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

#### Биотрансформация

*In vitro* експериментални проучвания с човешки чернодробни микрозоми (HLM) показват, че дарунавир претърпява основно оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната СYP-система и почти изключително от изозима СYP3A4. Едно изпитване с  $^{14}$ C-дарунавир при здрави доброволци показва, че основна част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу изходната форма на HIV (див тип вирус).

#### Елиминиране

След прием на единична доза 400/100 mg  $^{14}$ C-дарунавир с ритонавир, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза  $^{14}$ C-дарунавир може да бъде открита съответно в изпражненията и урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният елиминационен полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 74 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст 6-17 години и с минимално тегло 20 kg показва, че резултатът от приложените дози дарунавир/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи

дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир два пъти дневно при 14 педиатрични пациенти, на които вече е прилагано лечение, на възраст 3 до < 6 години и с минимално тегло от 15 kg до < 20 kg показва, че приложените дози дарунавир/ритонавир в зависимост от теглото води до експозиция на дарунавир, подобна на тази при възрастни пациенти, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 12 педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, показва че дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно води до експозиция на дарунавир сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. Затова същата доза веднъж дневно може да се използва и при юноши, които са получавали лечение, на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM)\* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.2).

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

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на дарунавир/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM\* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките  $\geq 100$  клетки  $\times 10^6/L$  (вж. точка 4.2).

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

#### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително при изследваната възрастова група (18 до 75 години) пациенти, инфектирани с HIV (n=12, възраст  $\geq 65$ ) (вж. точка 4.4). Все пак при пациентите над 65 години са налице само ограничени данни.

#### *Пол*

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

#### *Бъбречно увреждане*

Резултатите от едно проучване за баланс на масите с  $^{14}C$ -дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl между 30-60 ml/min, n=20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно в черния дроб. Едно изпитване при многократно приложение на дарунавир, прилаган съвместно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (Клас А по класификацията на Child-Pugh, n=8) и умерено (Клас В по класификацията на Child-Pugh,

n=8) чернодробно увреждане, са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (Клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (Клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно дарунавир трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

#### *Бременност и след раждане*

Експозицията на общия дарунавир и ритонавир, след прием на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема като цяло е по-ниска по време на бременност в сравнение с тази след раждането. Въпреки това, за несвързания (т.е. активен) дарунавир, фармакокинетичните параметри намаляват по-слабо по време на бременност в сравнение с тези след раждането, поради повишение на несвързаната фракция на дарунавир по време на бременност в сравнение с тази след раждането.

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Трети триместър на бременността (n=12)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

a n=11 за AUC<sub>12h</sub>

<b>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</b>			
<b>Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)</b>	<b>Втори триместър на бременността (n=17)</b>	<b>Трети триместър на бременността (n=15)</b>	<b>След раждане (6-12 седмици) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> и C<sub>min</sub> са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> и C<sub>min</sub> са съответно 18%, 16% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> и C<sub>min</sub> са съответно 33%, 31% и 30% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> и C<sub>min</sub> са съответно 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Провеждани са токсикологични проучвания при животни при експозиция до нива на клиничната експозиция на дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и

приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоеитичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбoplastиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до слабо увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и повишен процент на фиброза на лангерхансовите острови на панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с третиранес дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, еквивалентни на клиничната експозиция на препоръчителната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма никакви ефекти върху чифтосването или фертилитета при третиране с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под (AUC – 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчителната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, третирани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито при мишки, третирани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчителната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, причинява преходно намаление в наддаването на тегло в поколението преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на малките, които показват реакция на сръскащи шумове на 15-тия ден от лактацията и намалено оцеляване на малките по време на лактация. Тези ефекти може да се дължат на експозицията на малките на активното вещество чрез млякото и/или на токсичност при майката.

При дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава никакво засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 дневна възраст. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдават свързани с прилагането смъртни случаи при млади плъхове, при които е приложен 1 000 mg/kg дарунавир (единична доза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократно доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност относно степента на развитие на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробните ензими при хората дарунавир с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за канцерогенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове се наблюдават фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не води до статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че



наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към неоплазми на щитовидната жлеза. При най-високите изследвани дози, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчителни терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция на или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при серия от *in vitro* и *in vivo* тестове, включително за обратна мутация при бактерии (Ames), хромозомни аберации при човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Целулоза, микрокристална силицицирана (Целулоза, микрокристална, Силициев диоксид, колоиден безводен)  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### *Филмово покритие*

Поли(винилов алкохол)  
Макрогол  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка (HDPE), затворена със защитена от отваряне, защитена от деца запушалка от полипропилен (PP), със сушител:

- 30 таблетки: 1 бутилка с 30 филмирани таблетки,
- 60 таблетки: 2 бутилки с 30 филмирани таблетки,
- 90 таблетки: 3 бутилки с 30 филмирани таблетки,
- 180 таблетки: 6 бутилки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания. за изхвърляне.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

30 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/005  
60 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/006  
90 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/007  
180 филмирани таблетки: EU/1/17/1249/008

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 Януари 2018

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Словения

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

дарунавир

Darunavir Krka 400 mg film-coated tablets

darunavir

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца  
Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/002 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/003 90 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/004 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Дарунавир Krka 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ** за бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Кгкк 400 mg филмирани таблетки

дарунавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/002 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/003 90 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/004 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Krka 600 mg филмирани таблетки

дарунавир

Darunavir Krka 600 mg film-coated tablets

darunavir

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/005 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/006 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/007 90 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/008 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Дарунавир Krka 600 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ** за бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Кгка 600 mg филмирани таблетки

дарунавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/005 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/006 60 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/007 90 филмирани таблетки  
EU/1/17/1249/008 180 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

дарунавир

Darunavir Krka 800 mg film-coated tablets

darunavir

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/009 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1249/010 90 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Дарунавир Krka 800 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ** за бутилка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Дарунавир Кгка 800 mg филмирани таблетки

дарунавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

Дата на първо отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1249/009 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1249/010 90 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

Дарунавир Kрка 400 mg филмирани таблетки  
Дарунавир Kрка 800 mg филмирани таблетки  
дарунавир (darunavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Дарунавир Kрка и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дарунавир Kрка
3. Как да приемате Дарунавир Kрка
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дарунавир Kрка
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

## 1. Какво представлява Дарунавир Kрка и за какво се използва

### Какво представлява Дарунавир Kрка?

Дарунавир Kрка съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир Kрка представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир Kрка действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

### За какво се използва?

Дарунавир Kрка 400 и 800 милиграма таблетки се използват за лечение на възрастни и деца (на възраст 3 и повече години с тегло поне 40 килограма), които са заразени с ХИВ и

- които не са използвали антиретровирусни лекарства преди това.
- при определени пациенти, които преди това са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това).

Дарунавир Kрка трябва да се приема в комбинация с ниска доза ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дарунавир Kрка Не приемайте Дарунавир Kрка

- ако сте **алергични** към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

**Не комбинирайте Дарунавир Krka с никое от следните лекарства:**

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

<b>Лекарство</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>пимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди на моравото рогче като ерготамин, дихидроерготамин, ергометрин и метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
<i>Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против ХИВ принадлежи към същия клас лекарства като Дарунавир Krka
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфуозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Дабигатран</i> , <i>тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте Дарунавир Krka с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Дарунавир Krka.

Дарунавир Krka не лекува ХИВ-инфекцията. Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективната антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Лицата, които приемат Дарунавир Kгka, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат Дарунавир Kгka, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи Дарунавир Kгka и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

### **Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение**

Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате Дарунавир Kгka.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир Kгka може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, признаците и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. Дарунавир Kгka може да повиши риска от кръвене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

### **Хора в старческа възраст**

Дарунавир Kгka е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 или повече години. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате Дарунавир Kгka.

### **Деца и юноши**

Дарунавир Kгka 400 или 800 милиграма таблетки не се употребява при деца на възраст под 3 години и тегло под 40 килограма.

## Други лекарства и Дарунавир Кгкка

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с Дарунавир Кгкка. Те са изброени по-горе, под заглавието “Не комбинирайте Дарунавир Кгкка с никое от следните лекарства:”.

В повечето случаи Дарунавир Кгкка може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир Кгкка с кобицистат или ритонавир не са изследвани с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приемат с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на Дарунавир Кгкка може да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на гърчове)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате Дарунавир Кгкка.

Уведомете

Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, иринотекан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като неговият терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят. Може да се наложи Вашият лекар да изследва кръвта Ви.
- *Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия.* Дарунавир Кгкка може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон.* Дарунавир Кгкка може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти. Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни изследвания.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон.* Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.

- *Бупренорфин/налксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, варденафил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, тъй като техният терапевтичен ефект и нежеланите реакции или тези на Дарунавир Кгка може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва за хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония)
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золдипем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

### **Дарунавир Кгка с храна и напитки**

Вижте точка 3 “Как да приемате Дарунавир Кгка”.

### **Бременност и кърмене**

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна, планирате бременност или ако кърмите. Бременни или кърмачки не трябва да приемат Дарунавир Кгка с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни или кърмачки не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Препоръчва се жени, инфектирани с ХИВ, да не кърмят децата си, тъй като има вероятност кърмачето да бъде инфектирано с ХИВ посредством кърмата, а от друга страна поради неизвестния ефект на лекарството върху Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на Дарунавир Кгка.



### 3. Как да приемате Дарунавир Кгкa

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Кгкa и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След започване на терапията дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и терапията не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Дарунавир Кгкa 400 и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за изграждането на схема от 800 милиграма веднъж дневно.

Този продукт е наличен само като филмирани таблетки и следователно не е подходящ за пациенти, които не могат да поглъщат целите таблетки, например за малки деца. За употреба при тези пациенти трябва да се провери за по-подходящи лекарствени форми, съдържащи дарунавир.

#### **Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)**

Обичайната доза Дарунавир Кгкa е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кгкa или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кгкa) веднъж дневно. Трябва да приемате Дарунавир Кгкa всеки ден и винаги в комбинация със 100 милиграма ритонавир, както и с храна. Действието на Дарунавир Кгкa не е ефективно без ритонавир и храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека храна 30 минути преди приема на Вашата доза Дарунавир Кгкa и ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не спирайте приема на Дарунавир Кгкa и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

#### **Инструкции за възрастни**

- Приемайте две таблетки от 400 милиграма едновременно или една таблетка от 800 милиграма, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте Дарунавир Кгкa винаги заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте Дарунавир Кгкa с храна.
- Гълтайте таблетките с течност, например с вода или мляко.
- Приемайте останалите си лекарства за ХИВ, прилагани едновременно с Дарунавир Кгкa и ритонавир, съгласно препоръките на Вашия лекар.

#### **Доза за възрастни, които вече са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)**

Вие може да имате нужда от различна доза от Дарунавир Кгкa, която не може да се приложи с таблетките от 400 или 800. Налични са други таблетки Дарунавир Кгкa с друго количество на активното вещество.

Дозата е или:

- 800 милиграма Дарунавир Кгкa (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кгкa или 1 таблетка съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кгкa) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно;

ИЛИ

- 600 милиграма Дарунавир Кгкa (1 таблетка, съдържаща 600 милиграма Дарунавир Кгкa) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

**Доза за деца на възраст 3 и повече години с ритонавир, с тегло поне 40 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)**

- Обичайната доза Дарунавир Кгкa е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кгкa или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кгкa) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

**Доза за деца на възраст 3 и повече години с ритонавир, с тегло поне 40 килограма, които вече са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)**

**Дозата е:**

- 800 милиграма Дарунавир Кгкa (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кгкa или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кгкa) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно

**ИЛИ**

- 600 милиграма Дарунавир Кгкa (1 таблетка, съдържаща 600 милиграма Дарунавир Кгкa) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

**Указания за деца на възраст 3 и повече години с ритонавир, с тегло поне 40 килограма**

- Приемайте 800 милиграма Дарунавир Кгкa (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кгкa или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кгкa) едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте Дарунавир Кгкa винаги заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте Дарунавир Кгкa с храна.
- Гълтайте таблетките с течност, например вода или мляко.
- Приемайте Вашите други лекарства за ХИВ, прилагани в комбинация с Дарунавир Кгкa и ритонавир, както Ви е предписал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Кгкa**

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Кгкa**

Ако установите това **в рамките на 12 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако повърнете след приема на Дарунавир Кгкa и ритонавир**

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Кгкa и ритонавир с храна възможно най-бързо. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Кгкa и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

**Не спирайте да приемате Дарунавир Кгкa, преди първо да се консултирате с Вашия лекар.**

Лекарствата против ХИВ може Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Кгкa. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Информирайте Вашия лекар, ако развитее някоя от нежеланите реакции по-долу**

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с Дарунавир Кrka. Ако имате хронична инфекция с хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане от гърба под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали Дарунавир Кrka трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморяемост, замаяност, сънливост, скованост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите), екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите
- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- ерекtilна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- примаяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки със или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимия. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както Дарунавир Крка. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Дарунавир Крка**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

##### **Какво съдържа Дарунавир Крка**

- Активното вещество е дарунавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 или 800 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, хидроксипропилцелулоза, колоиден безводен силициев диоксид, силисицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид), магнезиев стеарат (E470b) в ядрото на таблетката. Филмовото покритие на таблетката съдържа

поли(винилов алкохол), макрогол, титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172) – само за 400 mg филмирани таблетки и червен железен оксид (E172).

### **Как изглежда Дарунавир Krka и какво съдържа опаковката**

*Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки*

Жълтеникаво-кафяви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки (таблетки), с гравирано означение S1 от едната страна. Размер на таблетката: 17 x 8,5 mm.

*Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки*

Кафеникаво-червени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки (таблетки), с гравирано означение S3 от едната страна. Размер на таблетката: 20 x 10 mm.

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки са налични в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки (1 бутилка с 30 филмирани таблетки), 60 филмирани таблетки (2 бутилки с 30 филмирани таблетки), 90 филмирани таблетки (3 бутилки с 30 филмирани таблетки) и 180 филмирани таблетки (6 бутилки с 30 филмирани таблетки) в кутия.

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки се предлагат в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки (1 бутилка с 30 филмирани таблетки) и 90 филмирани таблетки (3 бутилки с 30 филмирани таблетки) в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

### **Производител**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: +353 (0)1 2057760

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Листовка: информация за пациента

### Дарунавир K7ka 600 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Дарунавир K7ka и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дарунавир K7ka
3. Как да приемате Дарунавир K7ka
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дарунавир K7ka
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Дарунавир K7ka и за какво се използва

##### Какво представлява Дарунавир K7ka?

Дарунавир K7ka съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир K7ka представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир K7ka действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще подобри имунната Ви система и намалява риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

##### За какво се използва?

Дарунавир K7ka се използва за лечение на възрастни и деца на 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са прилагани други антиретровирусни лекарства.

Дарунавир K7ka трябва да се приема в комбинация с ниска доза ритонавир и други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дарунавир K7ka Не приемайте Дарунавир K7ka

- ако сте **алергични** към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

##### Не комбинирайте Дарунавир K7ka с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство

<b>Лекарство</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Астемизол</i> или <i>терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Триазолам</i> и <i>перорално приложен</i> (приет през устата) <i>мидазолам</i>	за да Ви помогне да спите и/или за облекчаване на безпокойството
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Колхицин</i> (ако имате проблем с бъбреците и/или черния дроб)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Луразидон</i> , <i>тимозид</i> , <i>кветиапин</i> или <i>сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Алкалоиди наморавото рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</i>	за понижаване на нивото на холестерола
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
Комбинираният продукт <i>лопинавир/ритонавир</i>	това лекарство против ХИВ, принадлежи към същия клас лекарства като Дарунавир Kрка
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Силденафил</i>	за лечение на белодробна хипертония (високо кръвно налягане в артериите на белите дробове)
<i>Дабигатран</i> , <i>тикагрелор</i>	предотвратява слепването на тромбоцитите при лечението на пациенти с анамнеза за инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Не комбинирайте Дарунавир Kрка с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Дарунавир Kрка.

Дарунавир Kрка не лекува ХИВ-инфекцията. Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Лицата, които приемат Дарунавир Kрка, може въпреки това да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Лицата, които приемат Дарунавир Kрка, може да получат кожен обрив. Обривът рядко е тежък



или потенциално животозаstrашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако получите обрив.

При пациенти, приемащи Дарунавир Krka и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

**Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение**  
Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с черния си дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате Дарунавир Krka.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир Krka може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и история на опортюнистични инфекции, признаците и симптомите на възпаление от предишна инфекция могат да се появят скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. Дарунавир Krka може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия могат да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (умиране на костна тъкан предизвикано от липса на кръвоснабдяване към костите). Продължителността на комбинираната антиретровирусната терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имunosупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното, рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

#### **Хора в старческа възраст**

Дарунавир Krka е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 или повече години. Ако попадате в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате Дарунавир Krka.

#### **Деца и юноши**

Дарунавир Krka не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 15 килограма.

#### **Други лекарства и Дарунавир Krka**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с Дарунавир Кгкa. Те са изброени по-горе, под заглавието “Не комбинирайте Дарунавир Кгкa с никое от следните лекарства:”.

В повечето случаи Дарунавир Кгкa може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир Кгкa с ритонавир не е изследван с всички протеазни инхибитори и не трябва да се приема с други ХИВ протеазни инхибитори. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Следователно, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на Дарунавир Кгкa могат да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на гърчове)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (лекарства за лечение на някои инфекции като туберкулоза)
- *Саквинавир* (ХИВ инфекция).

Ефектите на други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате Дарунавир Кгкa.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, нифедипин, никардипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (за сърдечни заболявания) тъй като терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се увеличат.
- *Апиксабан, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като неговият терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят. Може да се наложи Вашият лекар да изследва кръвта Ви.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир Кгкa може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир Кгкa може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват нивата на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени кой режим за намаляване на холестерола е най-добър за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти. Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни изследвания.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. Ако не може да се използват алтернативи, те трябва да се употребяват само след медицински преглед и под строго наблюдение от Вашия лекар за нежелани реакции от кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артемтер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак)
- *Силденафил, тадалафил, варденафил* (за еректилна дисфункция или за лечение на

- заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка)
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на Дарунавир Кгкa или на другите лекарства, могат да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва за хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след медицинска преценка
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, варденафил, тадалафил* (при еректилна дисфункция или белодробна хипертония)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Метадон* (за лечение на зависимост от опиати)
- *Карбамазепин, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Бозентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золдипем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния).

Това **не** е пълен списък на лекарствата. Кажете на Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

### **Дарунавир Кгкa с храна и напитки**

Вижте точка 3 “Как да приемате Дарунавир Кгкa”.

### **Бременност и кърмене**

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна, планирате бременност или ако кърмите. Бременни или кърмачки не трябва да приемат Дарунавир Кгкa с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни или кърмачки не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Препоръчва се жени, инфектирани с ХИВ, да не кърмят децата си, тъй като има вероятност кърмачето да бъде инфектирано с ХИВ посредством кърмата, а от друга страна, поради неизвестния ефект на лекарството върху Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян(а) след приема на Дарунавир Кгкa.

## **3. Как да приемате Дарунавир Кгкa**

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Дори да се почувствате по-добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Кгкa и ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

След началото на терапията, дозата или лекарствената форма не трябва да се променя и терапията не трябва да се прекратява без указания от лекар.

Дарунавир Кrka 600 mg филмирани таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават. Тази дозова форма не е подходяща за приложение при дози под 600 mg. С този продукт не е възможно да се прилагат всички педиатрични дози. Налична са и таблетки с друго количество на активното вещество и други лекарствени форми на дарунавир.

**Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)**

Ще Ви е необходима различна доза Дарунавир Кrka, която не може да се приложи с таблетките от 600 милиграма. Дарунавир Кrka се предлага и в други количества на активното вещество.

**Доза за възрастни, които вече са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият лекар ще определи това)**

Дозата е или:

- 600 милиграма Дарунавир Кrka (1 таблетка, съдържаща 600 милиграма Дарунавир Кrka) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;

ИЛИ

- 800 милиграма Дарунавир Кrka (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Кrka или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Кrka) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Дарунавир Кrka 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за схемата на лечение от 800 милиграма веднъж дневно.

Моля, обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

**Указания за възрастни**

- Приемайте Дарунавир Кrka винаги заедно с ритонавир. Дарунавир Кrka не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте една таблетка от 600 милиграма Дарунавир Кrka, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте една таблетка 600 милиграма Дарунавир Кrka, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте Дарунавир Кrka с храна. Дарунавир Кrka не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Гълтайте таблетките с напитка, като вода или мляко.

**Доза за деца на възраст 3 и повече години с тегло поне 15 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)**

Лекарят ще определи правилната еднократна дневна доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни, която е 800 милиграма Дарунавир Кrka в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира какво количество Дарунавир Кrka таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето.

Тегло	Дозата дарунавире	Една доза ритонавир <sup>a</sup> e
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

<sup>a</sup>ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

**Доза за деца на възраст 3 и повече години, с тегло поне 15 kg, които вече са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)**

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Тази доза не трябва да се надвишава препоръчителната доза за възрастни, която е 600 милиграма Дарунавир Kгka в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма Дарунавир Kгka в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Лекарят ще Ви информира колко на брой таблетки Дарунавир Kгka и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето Ви. Предлагат се таблетки с по-малко количество на активното вещество за изграждане на подходящата схема на прилагане. Вашият лекар ще определи дали Дарунавир Kгka таблетки са подходящи за детето.

#### Прилагане два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 килограма	375 милиграма дарунавир + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 килограма	450 милиграма дарунавир + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 килограма*	600 милиграма дарунавир + 100 милиграма ритонавир два пъти дневно

\* За деца на възраст 12 и повече години с тегло поне 40 килограма, лекарят на Вашето дете ще определи дали може да се приложи Дарунавир Kгka 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 600 милиграма. Дарунавир Kгka се предлага и в други количества на активното вещество.

#### Прилагане веднъж дневно

Тегло	Дозата дарунавир е	Една доза ритонавир <sup>a</sup> е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
над 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

<sup>a</sup> ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

#### Указания за деца

- Детето трябва да приема Дарунавир Kгka винаги в комбинация с ритонавир. Дарунавир Kгka не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози Дарунавир Kгka и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако Дарунавир Kгka е предписан два пъти дневно детето трябва да приема една доза сутрин и една вечер. Лекарят ще определи подходящата схема на прилагане за Вашето дете.
- Детето трябва да приема Дарунавир Kгka с храна. Дарунавир Kгka не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да гълта таблетките с напитка като вода или мляко.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Kгka

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Kгka

Ако установите това **в рамките на 6 часа**, трябва да вземете Вашата пропусната доза незабавно. Винаги приемайте с ритонавир и храна. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### Ако повърнете след приема на Дарунавир Kгka и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Kгka и ритонавир с храна възможно най-бързо. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Kгka и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или

повърнете.

**Не спирайте да приемате Дарунавир Kгka, преди първо да се консултирате с Вашия лекар** Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по- добре. Дори, когато се чувствате по- добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Kгka. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции**

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с Дарунавир Kгka. Ако имате хронична инфекция с хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко тежко състояние. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали Дарунавир Kгka трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции са диабет (чести) и възпаление на панкреаса (нечести).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане, гадене, коремна болка или подуване, нарушение на храносмилането, изпускане на газове
- главоболие, уморяемост, замаяност, сънливост, вкочаненост, изтръпване или болка в дланите или стъпалата, загуба на сила, трудно заспиване.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в гърдите, промени в електрокардиограмата, учестен сърдечен пулс,
- намалена или неестествена чувствителност на кожата, усещане на „иглички” в крайниците, нарушено внимание, загуба на паметта, проблеми с равновесието
- затруднено дишане, кашлица, кръвотечение от носа, дразнене в гърлото
- възпаление на стомаха или устата, киселини, гадене, сухота в устата, дискомфорт в корема, запек, оригване
- бъбречна недостатъчност, камъни в бъбреците, затруднено отделяне на урина, често или прекомерно отделяне на урина, понякога през нощта
- уртикария, тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите),

екзема, обилно потене, нощно изпотяване, косопад, акне, лющеща се кожа, оцветяване на ноктите

- мускулни болки, мускулни крампи или слабост, болки в крайниците, остеопороза
- отслабване на функцията на щитовидната жлеза. Това се установява с изследване на кръвта
- високо кръвно налягане, зачервяване на лицето
- червени или сухи очи
- треска, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- еректилна дисфункция, уголемяване на гърдите
- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- примаяване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса
- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки със или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимия. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както Дарунавир Krka. Това са:

- мускулни болки, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт . Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Дарунавир Krka**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.  
Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Дарунавир Krka

- Активното вещество е дарунавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 600 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, хидроксипропилцелулоза колоиден безводен силициев диоксид, силисицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид), магнезиев стеарат (E470b) в ядрото на таблетката. Филмовото покритие на таблетката съдържа поли(винилов алкохол), макрогол, титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

### Как изглежда Дарунавир Krka и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки (таблетките) са оранжево-кафяви, овални, двойноизпъкнали, с гравирано означение S2 от едната страна. Размер на таблетката: 19,5 x 10 mm.

Дарунавир Krka филмирани таблетки са налични в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки (1 бутилка с 30 филмирани таблетки), 60 филмирани таблетки (2 бутилки с 30 филмирани таблетки), 90 филмирани таблетки (3 бутилки с 30 филмирани таблетки) и 180 филмирани таблетки (6 бутилки с 30 филмирани таблетки) в кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

### Производител

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.  
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Eesti

#### Norge



KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Лимитед  
Tel: +)353 (0)1 2057760

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>