

Neberegistruotas vaistinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg darunaviro.

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės:

Gelsvai ruda, ovalo formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas ženklas S1. Tabletės matmenys: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės:

Rudai raudona ovalo formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas ženklas S3. Tabletės matmenys: 20 x 10 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Darunavir Krka d.d. vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, yra skirtas pacientų, kuriems yra žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV-1) infekcija, gydymui derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių, sveriančių ne mažiau 40 kg) žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymas Darunavir Krka d.d. kartu su kobicistatu ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais (žr. 4.2 skyrių).

Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių gali būti vartojama tinkamam dozavimo planui užtikrinti taikant gydymą nuo ŽIV-1 infekcijos suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams nuo 3 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg, kuriems:

- netaikytas antiretrovirusinis gydymas (ARG) (žr. 4.2 skyrių);
- taikytas antiretrovirusinis gydymas (ARG), tačiau jų organizme nėra su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM), plazmoje ŽIV-1 RNR kiekis $< 100\,000$ kopijų/ml ir CD4+ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$. Sprendžiant, ar pradėti tokių ARG gavusių pacientų gydymą darunaviru, darunaviras turi būti skiriamas, atsižvelgiant į genotipinio tyrimo rezultatus (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo nuo ŽIV infekcijos patirties. Pradėjus gydymą darunaviru, pacientai turi būti informuoti, kad nekeistų dozavimo, vaistinio preparato formos ir nenutrauktų gydymo nepasitarę su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetinis stiprintojas. Todėl darunaviro kontraindikacijos ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar ši medžiaga sustiprinta ritonaviru ar kobicistatu (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dozavimas

Darunavirą visada reikia vartoti per burną su kobicistatu arba maža farmakokinetinio stiprintojo ritonaviro doze, ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdami gydyti darunaviru, reikia susipažinti atitinkamai su kobicistato ar ritonaviro preparatų charakteristikų santrauka. Kobicistatas nėra skirtas vartoti du kartus per parą arba vartoti vaikų populiacijai jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

Šis vaistinis preparatas yra tik plėvele dengtų tablečių forma, todėl jis netinka pacientams, kurie negali nuryti nepažeistų tablečių, pavyzdžiui, mažiems vaikams. Šiems pacientams reikia patikrinti, ar yra tinkamesnių darunaviro turinčių vaistinių preparatų.

Suaugusieji, kuriems netaikytas ARG

Rekomenduojamas dozavimo režimas yra 800 mg dozė vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba kartu su 100 mg ritonaviro doze vieną kartą per parą valgant. Dozavimo režimui 800 mg doze, vartojama vieną kartą per parą suformuoti gali būti vartojama Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių.

Suaugusieji, kuriems taikytas ARG

Rekomenduojami tokie dozavimo režimai:

- pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, nėra su mutacijomis susijusio atsparumo darunavirui (DRV-ASM)*, ŽIV-1 RNR kiekių plazmoje < 100000 kopijų/ml ir CD4⁺ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.1 skyrių), galima taikyti dozavimo režimą, pagal kurį reikia vartoti 800 mg dozė vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą valgant. Dozavimo režimui 800 mg doze, vartojama vieną kartą per parą suformuoti gali būti vartojama Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių.
- Visiems kitiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG ir ŽIV-1 genotipas neiširtas, rekomenduojamas dozavimo režimas yra 600 mg vaistinio preparato du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą valgant. Žr. Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių preparato charakteristikų santrauką.

*DRV-ASM: V11L, V32L, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ir L89V.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

Rekomenduojamas dozavimo režimas yra 800 mg dozė, vartojama vieną kartą per parą derinyje su 100 mg ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą valgant arba 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato doze vieną kartą per parą valgant (12 metų ar vyresniems paaugliams). Kartą per parą taikant 800 mg dozavimo planą, gali būti vartojamos Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tabletės. Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su darunaviru, jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams nenustatyta.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems buvo taikytas ARG (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su darunaviru, jaunesniems kaip 12 metų amžiaus vaikams nenustatyta.

Rekomenduojami tokie dozavimo režimai:

- Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, nėra DRV-ASM* ir jų plazmoje yra < 100000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml bei CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.1 skyrių) gali būti taikomas dozavimo režimas 800 mg doze, vartojama vieną kartą per parą derinyje su 100 mg ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą valgant arba 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą valgant (12 metų ar vyresniems paaugliams). Dozavimo režimui 800 mg doze, vartojama vieną kartą per parą suformuoti gali būti vartojama Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių. Kobicistato dozė, vartojama kartu su darunaviru, jaunesniems nei 12 metų vaikams nustatyta nebuvo.
- Visiems kitiems pacientams, kuriems buvo taikytas ARG ir ŽIV-1 genotipas neiširtas, rekomenduojamas dozavimo režimas yra aprašytas Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

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

Patarimas praleidus dozes

Jeigu vieną kartą per parą vartojama darunaviro ir/ar kobicistato arba ritonaviro dozė buvo praleista ir dar nepraėjo 12 valandų nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirti darunavirą ir kobicistato ar ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kiek galima greičiau. Jeigu tai pastebėta nuo įprasto dozės vartojimo laiko praėjus daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistinio preparato gerti įprastu laiku.

Ši rekomendacija yra pagrįsta darunaviro, vartoto kartu su kobicistatu ar ritonaviru, pusinės eliminacijos laiku ir rekomenduojamu maždaug 24 valandų dozavimo intervalu.

Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 val. vemia, kitą darunaviro vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 val., jam nereikia vartoti kitos darunaviro vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl darunaviras šios amžiaus grupės pacientams turi būti vartojamas atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunavirą metabolizuoja kepenų sistema. Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nerekomenduojama, vis dėlto, darunaviras šiems pacientams turi būti vartojamas atsargiai. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką ligonių, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nėra. Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas gali sukelti darunaviro ekspozicijos padidėjimą ir jo saugumo savybių pablogėjimą. Taigi, darunaviras turi būti nevartojamas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, darunaviro/ritonaviro dozės priderinti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunaviro ir kobicistato derinio vartojimo rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima. Dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo kobicistatas gali šiek tiek padidinti kreatinino koncentraciją serume ir šiek tiek mažinti kreatinino klirensą. Taigi, inkstų šalinimo pajėgumo įvertinimas pagal kreatinino klirensą gali būti klaidinantis. Dėl to kobicistato, kaip darunaviro farmakokinetinio stiprintojo, turi būti nepradedama skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jeigu kartu vartojama vaistinių preparatų, kurių dozę reikia koreguoti pagal kreatinino klirensą, pvz., emtricitabino, lamivudino, tenofoviro dizoproksilio (kaip fumarato, fosfato ar sukecinato) ar adefoviro dipovoksilio.

Daugiau informacijos apie kobicistato vartojimą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Darunavir Krka d.d. negalima vartoti vaikų populiacijos pacientams:

- jaunesniems kaip 3 metų dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius) arba
- kurių kūno masė yra mažesnė kaip 15 kg, nes dozė šios populiacijos pacientams nenustatyta dėl nepakankamo pacientų kiekio (žr. 5.1 skyrių).

Darunavir Krka d.d., vartojamo su kobicistatu, negalima skirti < 40 kg sveriantiems vaikams nuo 3 iki 11 metų amžiaus, nes šiems vaikams kobicistato dozė nustatyta nebuvo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Dozavimo rekomendacijas vaikams, žr. Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu darunavirio/ritonavirio dozės keisti nereikia.

Darunaviras/ritonaviras turi būti vartojamas nėštumo metu tik tada, kai galima naudoti pateiktą galimą riziką (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunavirio / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunavirio ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo darunavirio/kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo darunavirio/ kobicistato deriniu metu pastoja, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti gydymą darunavirio/ritonavirio deriniu.

Vartojimo metodas

Pacientams turi būti nurodyta vartoti darunavirio kartu su kobicistatu ar mažą ritonavirio dozę per 30 minučių po valgymo pabaigos. Maisto rūšis darunavirio ekspozicijai įtakos nedaro (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Vartojimas kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistinių preparatų, atsižvelgiant į tikėtiną darunavirio, ritonavirio ir kobicistato koncentracijų plazmoje sumažėjimą ir galimą gydomojo poveikio praradimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu.

- Lopinavirio ir ritonavirio derinys (žr. 4.5 skyrių).
- Stiprūs CYP3A induktoriai, rifampicinas ir vaistažolių preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Tikėtina, kad dėl jų vartojimo kartu gali sumažėti darunavirio, ritonavirio ir kobicistato koncentracijos plazmoje, todėl gali išnykti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma darunavirui, sustiprintam kobicistatu, tačiau netinka sustiprinimo ritonaviru atveju.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai negu darunaviras, sustiprintas ritonaviru. Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais draudžiamas, nes gali sumažėti kobicistato ir darunavirio ekspozicija ir dėl to gali išnykti gydomasis poveikis. Stipriems CYP3A induktoriams priklauso, pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Darunaviras, sustiprintas ritonaviru arba kobicistatu, slopina veikliųjų medžiagų, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A, eliminaciją, dėl to padidėja kartu vartojamo vaistinio preparato ekspozicija. Todėl tuo pačiu metu taikomas gydymas tokiais vaistiniais preparatais, kurių koncentracijos plazmoje

padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais yra draudžiamas (taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu). Tokios veikliosios medžiagos yra:

- alfuzozinas;
- amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas;
- astemizolas, terfenadinas;
- kolchicinas, jeigu vartojamas pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas (žr. 4.5 skyrių);
- skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas);
- elbasviras / grazopreviras;
- cisapridas;
- dapoksetinas;
- domperidonas;
- naloksegolas;
- lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas, sertindolas (žr. 4.5 skyrių);
- triazolamas, geriamasis midazolamas (apie atsargumo priemones vartojant midazolamo parenteriniu būdu, žr. 4.5 skyriuje);
- sildenafilis - kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, avanafilis;
- simvastatinas, lovastatinas ir lomitapidas (žr. 4.5 skyrių);
- digibatranas, tikagreloras (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas virusų slopinimo antiretrovirusiniu gydymu veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, turi būti atliktas atsparumo tyrimas.

Darunaviras visada turi būti vartojamas per burną derinyje su farmakokinetiniais stiprintojais kobicistatu arba maža ritonaviro doze, ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 5.2 skyrių). Todėl prieš pradedant gydymą darunaviru būtina peržiūrėti atitinkamai kobicistato arba ritonaviro preparato charakteristikų santraukas.

Ritonaviro dozės didinimas virš rekomenduojamos 4.2 skyriuje darunaviro koncentracijų reikšmingai neveikia, todėl keisti kobicistato ar ritonaviro dozę nerekomenduojama.

Darunaviras daugiausia jungiasi su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo yra priklausanas nuo koncentracijos ir rodo, kad prisijungimas yra išotinas. Taigi negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems taikytas ARG - dozavimas vieną kartą per parą

Darunaviro, vartojamo kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze vieną kartą per parą pacientams, kuriems taikytas ARG, turi būti neskiriama tiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100000 kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu režimu (OPR), kitokiu nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje populiacijoje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B atšakos ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Darunaviro nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

Darunaviras/ritonaviras turi būti vartojamas nėštumo metu tik jeigu galima nauda pateisina galimą riziką.

Turi būti atsargiai skirtas nėščioms moterims, kurioms kartu reikia vartoti kitų vaistinių preparatų, nes tai gali papildomai sumažinti darunaviro ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu kartą per parą antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviro ekspoziciją, kai C_{min} sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviro ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui iš motinos riziką. Todėl gydymo darunaviro/kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastojo gydymo darunaviro/kobicistato deriniu metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti darunavirą su maža ritonaviro doze.

Senyvi pacientai

Duomenys apie 65 metų ir vyresnių pacientų gydymą darunaviru yra riboti, todėl senyviems pacientams darunaviro reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, tokie pacientai dažniau serga kitomis ligomis ir yra dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro/ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3063) sunkių odos reakcijų, kurios galėjo pasireikšti kartu su karščiavimu ir (arba) transaminazių aktyvumo padidėjimu, buvo nustatyta 0,4 % pacientų. Retais atvejais (< 0,1 %) pasireiškė DRESS (vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas. Nuo vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę. Darunaviro vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas, jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažaidomis, konjunktyvitu, hepatitu ir/arba eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, gydytiems dozavimo režimu, kurio sudėtyje buvo darunaviro/ritonaviro ir raltegraviro derinys, palyginti su pacientais, kurie vartojo darunaviro/ritonaviro be raltegraviro arba raltegraviro be darunaviro (žr. 4.8 skyrių).

Darunaviro struktūroje yra sulfonamido dalis. Darunaviras turi būti vartojamas atsargiai pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant darunaviro buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (pvz., ūminį hepatitą, citolizinį hepatitą). Darunaviro/ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3063) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas darunaviro ir ritonaviro deriniu. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergančius lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias ir potencialiai mirtinas kepenų nepageidaujamas reakcijas. Jeigu kartu taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. aktualių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydyti darunaviru, vartojamu derinyje su kobicistatu ar maža ritonaviro doze, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu.

Turi būti apgalvotas dažnesnis AST/ALT aktyvumo stebėjimas pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra lėtinis hepatitas, kepenų cirozė arba kuriems prieš gydymą yra padidėjęs transaminazių aktyvumas,

ypač per pirmuosius keletą gydymo darunaviru, vartojamo derinyje su kobicistatu ar maža ritonaviro doze, mėnesių.

Jeigu gydymo darunaviru, vartojamu derinyje su kobicistatu ar maža ritonaviro doze, metu pacientams atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir/arba simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegalija), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Pacientai, kuriems tuo pačiu laiku yra kitų ligų

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunaviro veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, nenustatytas, todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, darunaviro vartoti draudžiama.

Dėl laisvo darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, darunaviras turi būti vartojamas atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, laikytis specialių atsargumo priemonių ar priderinti darunaviro/ritonaviro dozę nereikia. Daug darunaviro ir ritonaviro būna junginių su plazmos baltymais pavidalu, todėl mažai tikėtina, kad jie būtų reikšmingai šalinami hemodializės ar peritoninės dializės būdu. Taigi dializuojamiems pacientams laikytis specialių atsargumo priemonių ar priderinti dozę nereikia (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunaviro/kobicistato vartojimo rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanaluose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Į tai reikia atsižvelgti, jei skiriama darunaviro kartu su kobicistatu pacientams, kuriems apskaičiuotasis kreatinino klirensas naudojamas kartu vartojamų vaistinių preparatų dozėms priderinti (žr. 4.2 skyrių ir kobicistato PCS).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas derinyje yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika, palyginti su režimais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio be kobicistato.

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazės inhibitoriais (PI) pacientus, kuriems yra A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip pusei atvejų gydymas PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jeigu buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergantys pacientai turi būti informuoti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimai turi būti gydomi, kai kliniškai reikalinga.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą bei didesnę kūno masės indeksą), yra buvę

pranešimų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV liga ir (arba) taikyta ilgalaikė sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) ekspozicija. Pacientai turi būti informuoti, kad atsiradus sąnarių skausmui, sąnarių stinguliui ar pasunkėjus judesiams reikia kreiptis į gydytoją.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų pacientų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius ligų sukėlėjus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar simptomų pasunkėjimu. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir prireikus taikyti gydymą. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant darunavirą su maža ritonaviro doze, buvo pastebėta paprastosios ar juostinės pūslelinės suaktyvėjimo atvejų.

Taip pat gauta pranešimų apie autoimuninių sutrikimų (tokių, kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškimą imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Yra atlikta keletas vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su mažesnėmis už rekomenduojamas darunavirą dozėmis, todėl kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti pilnai neįvertintas ir gali prireikti tolesnio klinikinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo. Pilna informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais yra pateikta 4.5 skyriuje.

Farmakokinetinis stiprintojas ir kiti tuo pačiu metu vartojami vaistiniai preparatai

Darunavirą sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar šis junginys sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautrusnis CYP3A indukcijai: draudžiama darunavirą/kobicistato derinį vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (žr. 4.3 skyrių), taip pat nerekomenduojama vartoti kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (žr. 4.5 skyrių). Draudžiama vartoti darunavirą/ritonavirą derinį ir darunavirą/kobicistato derinį kartu su lopinavirą ir ritonavirą deriniu, rifampicinu ir augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).
- Skirtingai nei ritonaviras, kobicistatas neindukuoja fermentų ar pernašos baltymų (žr. 4.5 skyrių). Jeigu vietoj farmakologinio stiprintojo ritonavirą pradama vartoti kobicistato, pirmąsias dvi gydymo darunavirą/kobicistato deriniu savaites reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač jeigu ritonavirą, kaip farmakologinio stiprintojo, vartojimo metu kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos arba koreguojamos. Tokiais atvejais gali reikėti sumažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

Efavirenzą vartojant kartu su sustiprintu darunaviru vieną kartą per parą, darunavirą C_{min} gali būti mažesnę už optimalią. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su darunaviru, reikia taikyti 600/100 mg darunavirą/ritonavirą du kartus per parą dozavimo režimą. Žr. Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistinių preparatų sąveika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Darunavirą sąveikos pobūdis gali skirtis priklausomai nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakologinis stiprintojas. Darunavirą ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar darunaviras sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių gydymo pradžioje, jeigu ritonaviras, kaip farmakologinis stiprintojas, pakeičiamas kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (ritonaviras, kaip farmakologinis stiprintojas)

Darunavirą ir ritonavirą metabolizuoja CYP3A. Jų vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą, yra tikėtinas darunaviro ir ritonaviro klirensas padidėjimas, sukeliantis šių junginių koncentracijų plazmoje sumažėjimą, taigi būtent darunaviro, todėl gali išnykti gydymasis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). CYP3A induktoriai, kurių vartoti draudžiama, yra, pvz., rifampicinas, jonažolė ir lopinaviras.

Vartojant darunaviro ir ritonaviro su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą gali sumažėti darunaviro ir ritonaviro klirensas, todėl gali padidėti darunaviro ir ritonaviro koncentracija plazmoje. Nerekomenduojama kartu vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., indinaviru, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, t.y. klotrimazolu) ir reikia laikytis atsargumo priemonių. Šios sąveikos aprašytos toliau esančioje sąveikos lentelėje.

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (kobicistatas, kaip farmakologinis stiprintojas)

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant kartu su CYP3A induktoriais gali atsirasti mažesnė už gydomąją darunaviro ekspozicija plazmoje. Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai, nei darunaviras, sustiprintas ritonaviru: darunaviro/kobicistato vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., su jonažolėmis, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Darunaviro/kobicistato vartoti kartu su silpnais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., efavirenzu, etravirinu, nevirapinu, flutikazonu ir bozentanu) yra nerekomenduojama (žr. toliau esančią sąveikos lentelę).

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, taikomos tokios pat rekomendacijos nepriklausomai nuo to, ar darunaviras yra sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. aukščiau esantį skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie gali daryti įtaką ritonaviru sustiprintam darunavirui

Darunaviras ir ritonaviras yra CYP3A, CYP2D6 ir P-gp inhibitoriai. Vartojant darunaviro/ritonaviro su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A ir/arba CYP2D6 arba perneša P-gp, gali padidėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydymasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Darunaviro kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių sisteminės ekspozicijos padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant kartu su darunaviru sustiprintais vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą (žr. toliau esančioje sąveikų lentelėje).

Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis pasireiškė maždaug 14 kartų padidėjusia sistetine darunaviro ekspozicija, išgėrus vienkartinę 600 mg jo dozę derinyje su du kartus per parą pavartota 100 mg ritonaviro doze. Taigi darunaviro būtina vartoti tik kartu su maža ritonaviro, kuris yra farmakokinetinis stiprintojas, doze (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu vartojant įvairių vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 citochromo, mišinį, pavartojus darunaviro ir ritonaviro derinio buvo nustatytas CYP2C9 ir CYP2C19 citochromo aktyvumo padidėjimas ir CYP2D6 citochromo aktyvumo slopinimas, kuris gali būti paaiškintas mažų ritonaviro dozių vartojimu. Kartu vartojant darunaviro ir ritonaviro derinio su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP2D6 citochromas (tokiais, kaip flekainidas, propafenonas, metoprololis), kraujyje gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos, dėl kurios gali sustiprėti arba pailgėti jų gydymasis poveikis ir nepageidaujamos

reakcijos. Kartu vartojant darunavirą ir ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C9 citochromo (pvz., varfarinas) ir CYP2C19 citochromo (pvz., metadonas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, todėl gali susilpnėti arba sutrumpėti jų gydymasis poveikis.

Nors poveikis CYP2C8 citochromui buvo tiriamas tik *in vitro*, vartojant darunavirą ir ritonavirą derinio kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP2C8 citochromas (pvz., paklitakseliu, rozigitazonu, repaglinidu), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, todėl gali susilpnėti arba sutrumpėti jų gydymasis poveikis.

Ritonaviras slopina nešiklius P-glikoproteiną, OATP1B1 ir OATP1B3. Vartojantiems ritonavirą kartu vaistiniais preparatais, kurie yra šių nešiklių substratai (pvz., dabigatrano eteksilatu, digoksinu, statinais ir bozentanu; žr. toliau esančią sąveikos lentelę), gali padidėti šių junginių koncentracijos plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti kobicistatu sustiprintas darunaviras

Rekomendacijos darunavirui, sustiprintam ritonaviru, susijusios su CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteinu, OATP1B1 ir OATP1B3 substratais (žr. kontraindikacijas ir rekomendacijas, pateiktas ankstesniame skyriuje), yra pakankamos ir kobicistatu sustiprintam darunavirui. 150 mg kobicistato, skiriamo kartu su 800 mg darunavirą kartą per parą, padidina darunavirą farmakokinetikos rodmenis panašiai kaip ritonaviras (žr. 5.2 skyrių).

Priešingai nei ritonaviras, kobicistatas neindukuoja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1. Daugiau informacijos apie kobicistato vartojimą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Sąveikos lentelė

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Atlikta keletas sąveikos tyrimų (toliau esančioje lentelėje pažymėti [#]), kurių metu buvo vartotos mažesnės už rekomenduojamas darunavirą dozės arba jo buvo skiriama skirtingu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių). Taigi kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti nepakankamai įvertintas ir gali prireikti klinikinio saugumo stebėjimo.

Darunavirą sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos stiprintojas. Darunavirą ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar derinys sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu. Jokių darunavirą, sustiprinto kobicistatu sąveikos tyrimų, kurie pateikti lentelėje, neatlikta. Taikomos tokios pat rekomendacijos, nebent būtų nurodyta kitaip. Daugiau informacijos dėl kobicistato vartojimo žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Toliau esančioje lentelėje išvardyta darunavirą/ritonavirą ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų sąveika. Kiekvieno farmakokinetinio rodmens pokyčio kryptis nurodyta rodikliu, remiantis geometrinio vidurkio pokyčio 90 % pasikliautinuojamu intervalu: 80-125 % ribose (↔), žemiau šių ribų (↓) arba virš šių ribų (↑) (nenustatyta – „NN“).

Toliau esančioje lentelėje yra nurodytas konkretus farmakokinetinis stiprintojas, jeigu vartojimo rekomendacijos skirtingos. Kai rekomendacijos darunavirui, vartojamam kartu su maža ritonavirą doze arba kobicistatu, yra tokios pačios, naudojamas „sustiprintas darunaviras“ terminas.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su darunaviru vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

SĄVEIKA IR DOZAVIMO, VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS,
--

REKOMENDACIJOS		
Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
Integrazės gijos pernašos inhibitoriai		
Dolutegraviras	dolutegraviro AUC ↓ 22 % dolutegraviro C _{24val} 38 % dolutegraviro C _{max} ↓ 11 % darunaviro ↔* * Naudojant kryžminių tyrimų palyginimus, pagrįstus istoriniais farmakokinetikos duomenimis	Sustiprintą darunavirą ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. Sustiprinto darunaviro ir raltegraviro galima vartoti nekeičiant dozės.
Nukleo(z)ido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC ↓ 9 % didanozino C _{min} NN didanozino C _{max} ↓ 16 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	Sustiprinto darunaviro ir didanozino galima vartoti nekeičiant dozės. Didanoziną reikia vartoti nevalgius, t. y. 1 val. prieš vartojant sustiprinto darunaviro arba praėjus 2 val. po jo pavartojimo su maistu.
Tenofoviro dizoproksilis 245 mg vieną kartą per parą	tenofoviro AUC ↑ 22 % tenofoviro C _{min} ↑ 37 % tenofoviro C _{max} ↑ 24 % #darunaviro AUC ↑ 21 % #darunaviro C _{min} ↑ 24 % #darunaviro C _{max} ↑ 16 % (tenofoviro ↑ dėl poveikio MDR-1 pernašai inkstų kanalėliuose)	Sustiprinto darunaviro vartojant kartu su tenofoviro dizoproksiliu gali prireikti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra sisteminė arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių medžiagų. Darunaviras, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra naudojamas tenofoviro dizoproksilidozei koreguoti.
Emtricitabinas / tenofoviro alafenamidas	Tenofoviro alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino / tenofoviro alafenamido dozė yra 200 / 10 mg vieną kartą per parą, vartojant su sustiprintu darunaviru.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Netirta. Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (zidovudinas, emtricitabinas, stavudinas, lamivudinas šalinami daugiausiai per inkstus, o abakaviro metabolizmo neveikia CYP450), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant sustiprintą darunavirą nesitikima	Sustiprinto darunaviro galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės. Darunaviras, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra naudojamas emtricitabino arba lamivudino dozei koreguoti.
Nenukleo(z)ido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Efavirenas 600 mg vieną kartą per parą	efavireno AUC ↑ 21 % efavireno C _{min} ↑ 17 % efavireno C _{max} ↑ 15 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↓ 31 %	Darunaviro ir mažos ritonaviro dozės derinį vartojant kartu su efavirenu, gali prireikti klinikinio paciento būklės stebėjimo, nes gali pasireikšti su efavireno

	[#] darunaviro C _{max} ↓ 15 % (efavirenzo ↑ dėl CYP3A slopinimo) (darunaviro ↓ dėl CYP3A indukcijos)	ekspozicijos padidėjimu susijęs toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Efavirenzo vartojant kartu su 800/100 mg darunaviro/ritonaviru deriniu vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti mažesnė už optimalią. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su darunaviro ir ritonaviru deriniu, 600/100 mg darunaviro ir ritonaviro derinį reikia vartoti du kartus per parą dozavimo režimu (žr. 4.4 skyrių). Darunaviro ir kobicistato derinio vartoti kartu su efavirenzu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Etravirinas 100 mg du kartus per parą	etravirino AUC ↓ 37 % etravirino C _{min} ↓ 49 % etravirino C _{max} ↓ 32 % darunaviro AUC ↑ 15 % darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	Darunaviro ir mažos ritonaviro dozės derinį bei 200 mg etravirino dozę du kartus per parą galima vartoti nekeičiant dozės. Darunaviro ir kobicistato derinio vartoti kartu su etravirinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Nevirapinas 200 mg du kartus per parą	nevirapino AUC ↑ 27 % nevirapino C _{min} ↑ 47 % nevirapino C _{max} ↑ 18 % [#] darunaviras: koncentracijos anksčiau istorinius duomenis (nevirapino ↑ dėl CYP3A slopinimo)	Darunavirą, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima skirti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės. Darunaviro ir kobicistato derinio vartoti kartu su nevirapinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas 150 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą darunavirą galima skirti kartu su rilpivirinu nekeičiant dozės.
ŽIV proteazės inhibitoriai (PI), vartojami be papildomos mažos ritonaviro dozės[†]		
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	atazanaviro AUC ↔ atazanaviro C _{min} ↑ 52 % atazanaviro C _{max} ↓ 11 % [#] darunaviro AUC ↔ [#] darunaviro C _{min} ↔ [#] darunaviro C _{max} ↔ Atazanaviras. 300/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą, palyginti su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą kartu su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą.	Darunavirą, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima skirti kartu su atazanaviru nekeičiant dozės. Darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, turi būti nevartojamas kartu su kita antiretrovirusine medžiaga, kuriai reikalingas farmakokinetinis sustiprinimas, kartu skiriamu CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Indinaviras 800 mg du kartus per parą	indinaviro AUC ↑ 23 % indinaviro C _{min} ↑ 125 % indinaviro C _{max} ↔	Vartojant kartu su darunaviro, skiriamu kartu su maža ritonaviro doze, netoleravimo atveju gali

	#darunaviro AUC ↑ 24 % #darunaviro C_{min} ↑ 44 % #darunaviro C_{max} ↑ 11 % <i>Indinaviras</i>. 800/100 mg indinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 800/400/100 mg indinaviro /darunaviro /ritonaviro du kartus per parą. <i>Darunaviras</i>. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 800 mg indinaviro du kartus per parą.	prireikti vietoj 800 mg indinaviro dozės du kartus per parą vartoti po 600 mg du kartus per parą. Darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, turi būti nevartojamas kartu su kita antiretrovirusine medžiaga, kuriai reikalingas farmakokinetinis sustiprinimas, kartu skiriamu CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Sakvinaviras 1000 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↓ 26 % #darunaviro C_{min} ↓ 42 % #darunaviro C_{max} ↓ 17 % sakvinaviro AUC ↓ 6 % sakvinaviro C_{min} ↓ 18 % sakvinaviro C_{max} ↓ 6 % Sakvinaviras. 1000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 1000/400/100 mg sakvinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro kartu su 1000 mg sakvinaviro du kartus per parą	Darunavirą, skiriamą kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama vartoti kartu su sakvinaviru. Darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, turi būti nevartojamas kartu su kita antiretrovirusine medžiaga, kuriai reikalingas farmakokinetinis sustiprinimas, kartu skiriamu CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
ŽIV proteazės inhibitoriai (PI), vartojami kartu su maža ritonaviro doze[†]		
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↑ 9 % lopinaviro C_{min} ↑ 23 % lopinaviro C_{max} ↓ 2 % darunaviro AUC ↓ 38 %[‡] darunaviro C_{min} ↓ 51 %[‡] darunaviro C_{max} ↓ 21 %[‡] lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C_{min} ↑ 13 % lopinaviro C_{max} ↑ 11 % darunaviro AUC ↓ 41 % darunaviro C_{min} ↓ 55 % darunaviro C_{max} ↓ 21 % [‡] remiantis ne su doze normalizuotomis reikšmėmis	Dėl darunaviro ekspozicijos (AUC) sumažėjimo 40 %, tinkamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės nenustatytos. Taigi sustiprinto darunaviro vartoti kartu su sudėtinu lopinaviro ir ritonaviru preparatu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
CCR5 ANTAGONISTAS		
Maraviroko 150 mg du kartus per parą	maraviroko AUC ↑ 305 % maraviroko C_{min} NN maraviroko C_{max} ↑ 129 % darunaviro, ritonaviro koncentracijos atitiko istorinius duomenis	Maraviroko dozė turi būti 150 mg du kartus per parą, jeigu jo vartojama kartu su sustiprintu darunaviru.
α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad darunaviras padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su alfuzozinu draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Netirta. Alfentanilis metabolizuojamas CYP3A ir gali būti slopinamas sustiprintu darunaviru	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti dėl kvėpavimo užstipėjimo ar vėlavimo rizikos.

ANTISTENOKARDINIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (vartojamas sisteminiu būdu) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir/ar CYP2D6 slopinimo)	Vartoti šių antiaritminių vaistinių preparatų reikia atsargiai ir rekomenduojama, jeigu įmanoma, stebėti gydomąsias koncentracijas, kai vartojama kartu su sustiprintu darunaviru. Sustiprinto darunaviru, vartoti kartu su amjodaronu, bepridiliu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu arba ranolazinu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas 0,4 mg viena dozė	digoksino AUC ↑ 61 % digoksino C _{min} NN digoksino C _{max} ↑ 29 % (digoksino ↑ dėl tikėtino P-gp slopinimo)	Atsižvelgiant į tai, kad digoksino terapinis indeksas yra nedidelis, sustiprintą Darunavirą vartojančiam pacientui gydymą digoksinu rekomenduojama pradėti nuo mažiausios galimos dozės. Vėliau digoksino dozė reikia atsargiai didinti, kol bus pasiektas reikiamas klinikinis poveikis, tuo pat metu stebint bendrą klinikinę paciento būklę.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas 500 mg du kartus per parą	klaritromicino AUC ↑ 57 % klaritromicino C _{min} ↑ 174 % klaritromicino C _{max} ↑ 26 % # darunaviro AUC ↓ 13 % # darunaviro C _{min} ↑ 1 % # darunaviro C _{max} ↓ 17 % Vartojant kartu su darunaviru, skiriamu kartu su mažiausiu darunaviro doze, 14-OH-klaritromicino koncentracija plazmoje buvo neįvertinama. (klaritromicino ↑ dėl CYP3A slopinimo ir galimo P-gp slopinimo).	Klaritromicino vartoti kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai. Dėl rekomenduojamos dozės pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia žiūrėti klaritromicino preparato charakteristikų santrauką.
ANTIKOAGULIANTŲ TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Edoksabanas Rivaroksabanas	Netirta. Sustiprinto darunaviro skyrimas kartu su šiais antikoaguliantais gali padidinti antikoaguliantų koncentracijas, kurios gali padidinti kraujavimo riziką. (dėl CYP3A ir [arba] P-gp slopinimo).	Vartoti kartu sustiprinto darunaviro ir šių antikoaguliantų nerekomenduojama.
Dabigatranas Tikagreloras Klopidogrelis	Netirta. Skiriant kartu su sustiprintu darunaviru gali žymiai padidinti dabigatrano ar tikagreloro ekspoziciją. Netirta. Tikėtina, kad kartu vartojant sustiprintą darunavirą ir klopidogrelį sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujyje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombotinį aktyvumą.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su dabigatranu ar tikagreloru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojama kartu vartoti sustiprintą darunavirą ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombotinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas arba indukcija (pvz., prazugrelį).

Varfarinas	Netirta. Gali keistis kartu su sustiprintu darunaviru vartojamo varfarino koncentracijos.	Sustiprinto darunaviro vartojant kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti TNS (tarptautinį normalizuotą santykį).
<i>PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Tikėtina, kad fenobarbitalis ir fenitoinas mažins darunaviro ir jo farmakologinio stiprintojo koncentraciją plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų indukcijos)	Darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, kartu su šiais vaistiniais preparatais turi būti nevartojama. Šių vaistinių preparatų vartoti kartu su darunaviru/kobicistato deriniu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių)
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą	karbamazepino AUC ↑ 45 % karbamazepino C _{min} ↑ 54 % karbamazepino C _{max} ↑ 43 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 15 % darunaviro C _{max} ↔	Darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, dozės rekomenduojama nekeisti. Jeigu darunaviro /ritonaviro būtina vartoti kartu su karbamazepinu, pacientus reikia stebėti, nes gali pasireikšti su karbamazepino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Reikia stebėti karbamazepino koncentraciją ir titravimo būdu nustatyti jo dozę, kuri būtina reikiamam atsakui sukelti. Remiantis tyrimų duomenimis, darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su karbamazepinu, pastarojo vaistinio preparato dozę gali tekti sumažinti nuo 25 % iki 50 %. Karbamazepino vartoti kartu su darunaviru ir kobicistato deriniu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Klonazepamas	Netirta. Kartu vartojant sustiprintą darunavirą su klonazepamu, gali padidėti klonazepamo koncentracijosa (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kartu vartojant sustiprintą darunavirą su klonazepamu.
<i>ANTIDEPRESANTAI</i>		
Paroksetinas 20 mg kartą per parą	paroksetino AUC ↓ 39 % paroksetino C _{min} ↓ 37 % paroksetino C _{max} ↓ 36 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Jeigu antidepresantų vartojama kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama titruoti antidepresantų dozę, remiantis klinikinio atsako į gydymą antidepresantais įvertinimu. Be to, reikia stebėti pacientų, vartojančių pastovias antidepresantų dozes ir pradėjusių vartoti sustiprinto darunaviro atsaką į gydymą antidepresantais.
Sertralinas 50 mg kartą per parą	sertralino AUC ↓ 49 % sertralino C _{min} ↓ 49 % sertralino C _{max} ↓ 44 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↓ 6 % #darunaviro C _{max} ↔	
	Priešingai šiems darunaviro, skiriamo kartu su ritonaviru, duomenims, darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, gali padidinti šio antidepresanto koncentracijas plazmoje (dėl CYP2D6 ir/arba CYP3A slopinimo).	

Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su šiais antidepresantais gali padidinti antidepresantų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP2D6 ir/arba CYP3A slopinimo)	Vartojant sustiprinto darunaviro kartu su šiais antidepresantais rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę ir gali reikėti koreguoti antidepresanto dozę.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO DIABETO		
Metforminas	Netirta. Remiantis teoriniais samprotavimais, tikėtina, kad darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, padidins metformino koncentracijas plazmoje. (dėl MATE1 slopinimo)	Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja darunavirą, skiriamą kartu su kobicistatu (netaikoma darunavirui, skiriamam kartu su ritonaviru).
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Donperidonas	Netirta	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su donperidonu yra kontraindikuojamas.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vorikonazolas	Netirta. Ritonaviras gali mažinti vorikonazolo koncentraciją plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų indukcijos) Vorikonazolo koncentracijos gali padidėti arba sumažėti, jeigu šio vaistinio preparato vartojama kartu su darunaviru, skiriamu kartu su kobicistatu. (dėl CYP450 izofermentų slopinimo)	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo vartojimas pagrįstas naudos ir rizikos santykiu įvertinimu.
Flukonazolas Izavukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas	Netirta. Sustiprintas darunaviras gali padidinti priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir pozakonazolas, izavukonazolas, itrakonazolas ar flukonazolas gali padidinti darunaviro koncentracijas. (dėl CYP3A ir/arba P-gp slopinimo)	Vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti paciento klinikinę būklę. Jei reikia vartoti kartu, itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg.
Klotrimazolas	Netirta. Kartu su sustiprintu darunaviru sisteminiu būdu vartojamas klotrimazolas gali didinti darunaviro ir (arba) klotrimazolo koncentraciją plazmoje. darunaviro AUC _{24val.} ↑ 33 % (remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu)	
ANTIPODAGRINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Kolchicinas	Netirta. Kolchicino vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, gali padidėti kolchicino ekspozicija. (dėl CYP3A ir/arba P-gp slopinimo)	Jei sustiprinto darunaviro reikia vartoti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, kolchicino vartoti kartu su sustiprintu darunaviru negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
ANTIMALIARINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Artemeteras/Lumefantrinas 80/480 mg, 6 dozės 0, 8, 24, 36, 48 ir 60 valandą	artemetero AUC ↓ 16 % artemetero C _{min} ↔ artemetero C _{max} ↓ 18 % dihidroartemisino AUC ↓ 18 % dihidroartemisino C _{min} ↔ dihidroartemisino C _{max} ↓ 18 %	Sustiprinto darunaviro kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinio turi būti vartojama atsargiai.

	lumefantrino AUC ↑ 175 % lumefantrino C _{min} ↑ 126 % lumefantrino C _{max} ↑ 65 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 13 % darunaviro C _{max} ↔	
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas Rifapentinas	Netirta. Rifapentinas ir rifampicinas yra stiprūs CYP3A induktoriai ir yra parodyta, kad labai sumažina kitų proteazės inhibitorių koncentracijas, dėl to gali būti nepakankamas antivirusinis poveikis ir pasireikšti atsparumas (CYP450 izofermentų indukcija). Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis kitų proteazės inhibitorių, vartojamų kartu su maža ritonaviro doze, dozėmis, vartojant rifampiciną daug dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.	Nerekomenduojama vartoti rifapentino ir sustiprinto darunaviro derinio. Rifampicino vartojimas kartu su sustiprintu darunaviro yra draudžiamas.
Rifabutinas 150 mg vieną kartą kas antrą dieną	rifabutino AUC ^{**} ↑ 55 % rifabutino C _{min} ^{**} ↑ NN rifabutino C _{max} ^{**} ↔ darunaviro AUC ↑ 53 % darunaviro C _{min} ↑ 68 % darunaviro C _{max} ↑ 39 % ^{**} rifabutino veikliosios frakcijos visuma (pirminis vaistinis preparatas + 25-O-deacetylmetabolitas) Sąveikos tyrimas parodė, kad rifabutino paros sisteminė ekspozicija, vartojant po 300 mg vieną kartą per parą arba po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą kartu su darunaviro, skiriamu kartu su maža ritonaviro doze (600/100 mg du kartus per parą), buvo panaši, o aktyvaus metabolito 25-O-deacetylrifabutino paros ekspozicija padidėjo maždaug 10 kartų. Be to, visos veikliosios rifabutino frakcijos AUC (pirminis vaistinis preparatas + 25-O-deacetylmetabolitas) padidėjo 1,6 karto, o C _{max} liko panaši. Trūksta duomenų apie palyginimą su standartine 150 mg doze, vartojama vieną kartą per parą. (Rifabutinas indukuoja CYP3A4 ir yra CYP3A4 izofermento substratas) Vartojant darunaviro, skiriamo su 100 mg ritonaviro, kartu su rifabutinu (150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą), nustatytas sisteminės darunaviro ekspozicijos padidėjimas.	Pacientams, kurie gydomi rifabutinu ir darunaviro, skiriamu kartu su ritonaviru, deriniu, įprastą 300 mg rifabutino paros dozę reikia sumažinti 75 % (t. y. vartoti po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą) ir atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dėl saugumo rifabutino dozę reikia apgalvotai skirti dar rečiau ir (arba) atidžiai stebėti rifabutino koncentraciją. Reikia atsižvelgti į oficialias ŽIV užsikrėtusių pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas. Remiantis darunaviro, skiriamo kartu su ritonaviru, saugumo apibūdinimu, šis darunaviro ekspozicijos padidėjimas vartojant rifabutino nerodo, kad būtina keisti darunaviro, skiriamo kartu su ritonaviru, dozes. Remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, šis dozės sumažinimas 75 % tinka ir pacientams, kurie vartoja kitokias nei 300 mg per parą rifabutino dozes. Darunaviro, skirimo kartu su kobicistatu, vartojimas derinyje su rifabutinu yra nerekomenduojamas.
PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras didina šių antinavikinių vaistinių preparatų koncentracijas (dėl CYP3A slopinimo).	Šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti dėl vartojimo kartu su sustiprintu darunaviro, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šių vaistinių preparatų

Everolimuzas Irinotekanas		vartojimu, rizika. Vartoti šių antinavikinių vaistinių preparatų kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai. Vartoti everolimuzo ar irinotekano kartu su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama.
ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI / NEUROLEPTIKAI		
Kvetiapinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras padidina šio antipsichozinio vaistinio preparato koncentracijas (dėl CYP3A slopinimo)	Sustiprinto darunaviru vartoti kartu su kvetiapinu yra draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas Lurazidonas Pimozidas Sertindolas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių antipsichozinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A, CYP2D6 ir/arba P-gp slopinimo)	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali reikėti sumažinti šių vaistinių preparatų dozes. Sustiprinto darunaviru vartoti kartu su pimozidu arba sertindolu yra draudžiama.
β-ADRENORECEPTORIŲ BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių β-adrenoreceptorių blokatorių koncentracijas plazmoje (dėl CYP2D6 slopinimo)	Skiriant sustiprinto darunaviru kartu su β-adrenoreceptorių blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas. Turi būti apsvaistoma mažesnė β-adrenoreceptorių blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir/arba CYP2D6 slopinimo)	Šių vaistinių preparatų vartojant kartu su sustiprintu darunaviru rekomenduojamas klinikinis gydymo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.
KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmiausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Flutikazonas: klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams 7 paras vartojant 100 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, tuo tarpu kai tikrasis kortizolio kiekis sumažėjo maždaug 86 % (90 % PI 82-89 %). Flutikazoną inhaliuojant, galima tikėtis didesnių pokyčių. Pacientams, kurie vartojo ritonavirą ir inhaliavo arba į nosį vartojo flutikazoną, pasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro koncentracijai plazmoje nežinoma. Kiti kortikosteroidai: sąveika netirta. Šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, kai vartojama kartu su sustiprintu darunaviru, nes dėl to sumažėja kortizolio koncentracijos	Kartu vartojant sustiprintą darunavirą ir kortikosteroidus, kurie yra metabolizuojami CYP3A (visais vartojimo būdais), gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio išsivystymo rizika, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima nauda pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono vartojimas turi

	serume.	būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (vartojamas sisteminiu būdu)	Netirta. Tikėtina, kad deksametazonas didina darunaviro koncentracijas plazmoje (dėl CYP3A indukcijos)	Sisteminio būdu vartoti deksametazoną kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentananas	Netirta. Bozentano vartojant kartu su sustiprintu darunaviru plazmoje gali padidėti bozentano koncentracijos. Tikėtina, kad bozentananas sumažina darunaviro ir (arba) jo farmakologinių stiprintojų koncentracijas plazmoje (dėl CYP3A slopinimo)	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną. Darunaviro, skiriamo kartu su kobicistatu, vartojimas kartu su bozentanu yra nerekomenduojamas.
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
NS3-4A proteazės inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	Sustiprintas darunaviras gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (CYP3A ir OATP1B slopinimas)	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas darunaviras gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas).	Nerekomenduojama skirti sustiprinto darunaviro kartu su glekapreviru / pibrentasviru.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtina, kad jonažolės mažins darunaviro ar jo farmakologinių stiprintojų koncentracijas plazmoje (dėl CYP450 indukcijos)	Sustiprinto darunaviro negalima vartoti kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolių preparatų, jų vartojimą reikia nutraukti ir, jeigu įmanoma, patikrinti virusų lygius. Nutraukus jonažolių preparatų vartojimą, darunaviro (taip pat ir ritonaviro) ekspozicija gali padidėti. Toks indukuojantis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai 2 savaites po gydymo jonažolių preparatais pabaigos.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas	Netirta. Tikėtina, kad vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali labai padidėti lovastatino ir simvastatino koncentracijos plazmoje. (dėl CYP3A slopinimo)	Dėl lovastatino ir simvastatino koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Taigi sustiprinto darunaviro vartoti kartu su lovastatinu ir simvastatinu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg kartą per parą	atorvastatino AUC ↑ 3-4 kartus atorvastatino C _{min} ↑ ≈5,5-10 kartų atorvastatino C _{max} ↑ ≈2 kartus #darunaviro/ritonaviro atorvastatino AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatino C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatino C _{min} ND ^Ω ^Ω su darunaviru/kobicistatu 800/150 mg	Jeigu gydymas atorvastatinu kartu su sustiprintu darunaviru yra pageidautinas, rekomenduojama iš pradžių skirti 10 mg atorvastatino dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į klinikinių atsaką, atorvastatino dozę galima laipsniškai didinti.

Pravastatinas 40 mg vienkartinė dozė	pravastatino AUC ↑ 81 % [¶] pravastatino C _{min} NN pravastatino C _{max} ↑ 63 % [¶] Nedidelei daliai tiriamųjų šis rodiklis padidėjo iki 5 kartų	Jeigu reikia gydyti pravastatinu kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą pravastatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint saugumą.
Rozuvastatinas 10 mg kartą per parą	rozuvastatino AUC ↑ 48 % [¶] rozuvastatino C _{max} ↑ 144 % [¶] [¶] remiantis paskelbtais duomenimis su darunaviru/ritonaviru rosuvastatino AUC ↑ 93% [§] rosuvastatino C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatino C _{min} ND [§] [§] su darunaviru/kobicistatu 800/150 mg	Jeigu reikia gydyti rozuvastatinu kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą rozuvastatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint saugumą.
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas sustiprintas darunaviras padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Ranitidinas 150 mg su kartus per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Sustiprinto darunaviro galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozės.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas Everolimuzas	Netirta. Kartu su sustiprintu darunaviru vartojamų šių imunosupresantų ekspozicijos padidės. (dėl CYP3A slopinimo)	Vartojant kartu, rekomenduojamas imunosupresinių vaistinių preparatų gydomojo poveikio stebėjimas. Vartoti everolimuzo su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Netirta. Salmeterolio vartojant kartu su sustiprintu darunaviru plazmoje gali padidėti salmeterolio koncentracijos.	Salmeterolio vartoti kartu su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama. Vartojant tokio derinio, gali padidėti salmeterolio kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ GYDYMAS		
Metadonas Individualios dozės nuo 55 mg iki 150 mg vieną kartą per parą	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 15 % R(-) metadono C _{max} ↓ 24 % Priešingai, darunaviras, skiriamas kartu su kobicistatu, gali padidinti metadono koncentracijas plazmoje (žr. kobicistato PCS)	Pradėjus vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, metadono dozę keisti nebūtina. Vis dėlto vartojant kartu ilgą laiką, gali būti reikalingas metadono dozės priderinimas. Taigi rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali reikėti koreguoti palaikomąjį gydymą.
Buprenorfinas/ naloksonas 8/2 mg – 16/4 mg vieną kartą per parą	buprenorfino AUC ↓ 11 % buprenorfino C _{min} ↔ buprenorfino C _{max} ↓ 8 %	Klinikinė norbuprenorfino farmakokinetinių rodmenų padidėjimo reikšmė nenustatyta.

	norbuprenorfino AUC ↑ 46 % norbuprenorfino C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfino C _{max} ↑ 36 % naloksono AUC ↔ naloksono C _{min} NN naloksono C _{max} ↔	Buprenorfino, vartojamo kartu su sustiprintu darunaviru, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia opijaus preparatų toksinio poveikio požymių.
Fentanilis Oksikodonas Tramdolis	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas darunaviras gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, šiuos analgetikus vartojant kartu su sustiprintu darunaviru.
KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą)	drospirenono AUC ↑ 58% [€] drospirenono C _{min} ND [€] drospirenono C _{max} ↑ 15% [€] etinilestradiolio AUC ↓ 30% [€] etinilestradiolio C _{min} ND [€] etinilestradiolio C _{max} ↓ 14% [€] [€] su darunaviru/kobicistatu	Kai darunaviras vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos.
Etinilestradiolis Noretindronas 35 µg/ 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC ↓ 44 % ^β etinilestradiolio C _{min} ↓ 62 % ^β etinilestradiolio C _{max} ↓ 32 % ^β noretindrono AUC ↓ 14 % ^β noretindrono C _{min} ↓ 30 % ^β noretindrono C _{max} ↔ ^β ^β su darunaviru/ritonaviru	Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama taikyti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegonas	Netirta.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su naloksegolų yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimo duomenimis [#] , pavartojus vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę arba vienkartinę 25 mg sildenafilio dozę kartu su darunaviru, skiriamu kartu su maža ritonaviro doze, sisteminė sildenafilio ekspozicija buvo lygintina.	Vartoti avanafilio kartu su sustiprintu darunaviru yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus kitus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su sustiprintu Darunavirą reikia atsargiai. Jeigu sildenafilio, vardenafilio arba tadalafilio reikia vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Netirta. Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti sildenafilio arba tadalafilio vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, plazmoje gali padidėti sildenafilio arba tadalafilio koncentracijos. (dėl CYP3A slopinimo)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, nenustatyta. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė

		(įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl sustiprinto darunavio vartoti kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadafafilį vartoti kartu su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas 20 mg kartą per parą	#darunavio AUC ↔ #darunavio C _{min} ↔ #darunavio C _{max} ↔	Sustiprinto darunavio galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (vartojamas parenteriniu būdu) Zoldipemas	Netirta. Raminamieji/migdomieji vaistiniai preparatai yra ekstensyviai metabolizuojami CYP3A. Vartojimas kartu su sustiprintu darunaviru gali reikšmingai padidinti minėtų vaistinių preparatų koncentracijas. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas vartojamas kartu su sustiprintu darunaviru, gali reikšmingai padidėti šio benzodiazepino koncentracija plazmoje. Duomenys apie parenteriniu būdu vartojamo midazolamo skyrimą kartu su kitais proteazų inhibitoriais rodo, kad midazolamo kiekis plazmoje gali būti 3-4 kartus didesnis.	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai sustiprintas darunavinas vartojamas kartu su šiais raminamaisiais /migdomaisiais vaistiniais preparatais ir turi būti apsvarstytas mažiausios raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozės skyrimas. Jeigu parenteriniu būdu vartojamo midazolamo ir sustiprinto darunavio vartojama kartu, tai turi būti atliekama intensyvosios pagalbos ar panašiamo skyriuje, kur galimas intensyvus klinikinis stebėjimas ir yra reikiamos medicininės priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsusios sedacijos atveju. Midazolamo dozės koregavimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama daugiau nei viena midazolamo dozė. Sustiprinto darunavio vartojimas kartu su triazolamu ir per burną vartojamu midazolamu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių)
PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS		
Dapoksetinas	Netirta.	Sustiprinto darunavio vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.
UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

Tyrimai atlikti su mažesne nei rekomenduojama darunavio doze arba su kitokiu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“).

[†] Darunaviro, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro, ir bet kokių kitų PI (pvz., (fos)amprenaviru ir tipranaviru) veiksmingumo ir saugumo tyrimų su ŽIV pacientais neatlikta. Atsižvelgiant į šiuolaikines gydymo rekomendacijas, gydyti dviem proteazės inhibitoriais paprastai nerekomenduojama.

[‡] Tyrimas buvo atliktas kartą per parą skiriant 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, kai sprendžiama dėl antiretrovirusinių medžiagų skyrimo nėščioms moterims gydyti nuo ŽIV infekcijos, tuo pačiu mažinant vertikalios ŽIV infekcijos perdavimo naujagimiui riziką, turi būti atsižvelgta į tyrimų su gyvūnais duomenis ir klinikinę patirtį, gydant nėščias moteris.

Pakankamų ir tinkamai kontroliuojamų darunaviro įtakos nėštumo baigtims tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumo eigai, embriono ir vaisiaus vystymuisi, jauniklių atsivedimui ir jų vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Darunaviro, skiriamo su maža ritonaviro doze, nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiama nauda pateisina galimą riziką.

Gydymas 800/150 mg darunaviro/kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), kuri gali būti susijusi su padidėjusia gydymo nesėkme ir padidėjusia ŽIV perdavimo vaisiui rizika. Todėl gydymo darunaviro/kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo darunaviro/kobicistato deriniu metu pastojo, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar darunaviras išskiriamas į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išskiriamas į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksiinį poveikį. Siekiant išvengti galimo ŽIV perdavimo ir nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, Darunavir Krika d.d. gydomoms moterims reikia nurodyti jokiais aplinkybėmis nežindyti kūdikio.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Darunaviro vartojimas nedarė įtakos žiurkių poravimuisi ir vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Darunaviro derinys su kobicistatu arba ritonaviru gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems dozavimo režimais, kurių sudedamoji dalis yra darunaviras kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos (n=2613 anksčiau gydyti tiriamieji, kuriems buvo pradėtas gydymas darunaviro/ritonaviro 600/100 mg doze, vartojama du kartus per parą) metu 51,3 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Bendra vidutinė tiriamųjų gydymo trukmė buvo 95,3 savaitės. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir savanoriškais pranešimais, buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūminis inkstų nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto

atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, kepenų uždegimas ir karščiavimas.

Tyrimo 96-os savaitės analizės duomenimis, darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozės, vartojamos kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į darunaviro/ritonaviro 600/100 mg dozės, vartojamos du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasireiškė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Prie to privedė nestipraus pykinimo atvejai. Tyrimo 192-os savaitės analizės duomenimis, anksčiau negydytiems tiriamiesiems, kurių vidutinė gydymo darunaviro/ritonaviro 800/100 mg doze, vartojama vieną kartą per parą, trukmė buvo 162,5 savaitės, naujų saugumo duomenų buvo nenustatyta.

III fazės klinikinio tyrimo GS-US-216-130 su darunaviru / kobicistatu (n=313 prieš tai negydyti ir anksčiau gydyti tiriamieji) metu, 66,5 % pacientų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Vidutinė gydymo trukmė buvo 58,4 savaitės. Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (28 %), pykinimas (23 %) ir išbėrimas (16 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo cukrinis diabetas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcijos, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, išbėrimas ir vėmimas.

Daugiau informacijos apie kobicistato vartojimą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos darunaviro derinio su ritonaviru klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Dažnio kategorija	
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Nedažnas	Paprastoji pūslelinė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	Trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Retas	Padidėjęs eozinofilų kiekis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	
Nedažnas	Hipotirozė, skydliaukę stimuliuojančio hormono padaugėjimas kraujyje
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažnas	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija
Nedažnas	Podagra, anoreksija, apetito sumažėjimas, kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, hiperglikemija, atsparumas insulinui, didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas, apetito padidėjimas, polidipsija, laktato dehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
<i>Psichikos sutrikimai</i>	

Dažnas	Nemiga
Nedažnas	Depresija, orientacijos sutrikimas, nerimas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, košmarai, lytinio potraukio susilpnėjimas
Retas	Sumišimo būklė, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	Galvos skausmas, periferinė neuropatija, galvos svaigimas
Nedažnas	Letargija, parestezija, hipestezija, skonio pojūčio išnykimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas, somnolencija
Retas	Apalpimas, traukuliai, skonio pojūčio sutrikimas, miego fazių ritmo sutrikimas
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažnas	Junginės hiperemija, akių sausumas
Retas	Regos sutrikimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažnas	<i>Vertigo (svaigimas)</i>
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Nedažnas	Miokardo infarktas, krūtinės angina, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas, tachikardija
Retas	Ūminis miokardo infarktas, sinusinė bradikardija, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažnas	Hipertenzija, staigus paraudimas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai</i>	
Nedažnas	Dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
Retas	Nosies varvėjimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas	Viduriavimas
Dažnas	Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, amilazės padaugėjimas kraujyje, dispepsija, pilvo įtempimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažnas	Pankreatitas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, aftinis stomatitas, žiaukčiojimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, lipazės suaktyvėjimas, raugėjimas, burnos dizestezija
Retas	Stomatitas, vėmimas krauju, lūpos uždegimas, lūpų sausumas, liežuvio apnašos
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažnas	Kepenų uždegimas, citolizinis kepenų uždegimas, kepenų steatozė, hepatomegalija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino padaugėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, gama

	gliutamyltransferazės aktyvumo padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	Išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintį išbėrimą), niežėjimas
Nedažnas	Angioneurozinė edema, generalizuotas išbėrimas, alerginis dermatitas, dilgėlinė, egzema, eritema, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, alopecija, spuogai, odos sausumas, nagų pigmentacija
Retas	DRESS, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, daugiaformė eritema, dermatitas, seborėjinis dermatitas, odos pažaida, nenormalus odos sausumas
Dažnis nežinomas	Toksinė epidermio nekrolizė, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas	Mialgija, osteonekrozė, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artralgija, galūnių skausmas, osteoporozė, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
Retas	Skeleto raumenų sąstingis, artritas, sąnarių sąstingis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas	Ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, inkstų akmenligė, kreatinino padidėjimas kraujyje, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, šlapinimasis naktį, dažnas šlapinimasis
Retas	Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas
<i>Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai</i>	
Nedažnas	Erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas	Astenija, nuovargis
Nedažnas	Karščiavimas, krūtinės skausmas, periferinė edema, negalavimas, karščio pojūtis, dirglumas, skausmas
Retas	Drebulys, nenormalūs jautimai, odos ir gleivinės sausumas

Pastebėtos durinavimui/ kobicistatui sukeltos nepageidaujamos reakcijos suaugusiems pacientams

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Dažnio kategorija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	Padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui reakcija
Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažnas	Anoreksija, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas	Nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas	Galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	

Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas
Dažnas	Vėmimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, virškinimo sutrikimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, kasos fermentų padaugėjimas kraujyje
Nedažnas	Ūminis kasos uždegimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
Nedažnas	Kepenų uždegimas, citolizinis kepenų uždegimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažnas	Išbėrimas (įskaitant makulinių, makulopapulinių, papulinių, eriteminių ir niežtintųjų išbėrimą, išplitusį išbėrimą) ir alerginis odos uždegimas
Dažnas	Angioneurozinė edema, niežėjimas, dilgėlinė
Retas	Vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais*, Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas*
Dažnis nežinomas	Toksinė epidermio nekrolizė*, ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	Raumenų skausmas
Nedažnas	Osteonekrozė*
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas	Ginekomastija*
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas	Nuovargis
Nedažnas	Astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

* apie šias nepageidaujamas reakcijas nebuvo pranešta darunaviro / kobicistato klinikinių tyrimų metu, tačiau jų pastebėta gydymo darunaviru / ritonaviru metu, todėl šios reakcijos taip pat tikėtinos vartojant darunaviro / kobicistato.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau tęsiant dozavimą. Pasireiškus sunkiajai odos reakcijai, žr. 4.4 skyriuje esančius įspėjimus. Vienos atšakos tyrime, kurio metu buvo tirtas 800 mg darunaviro, vartojamo kartą per parą, kartu 150 mg su kobicistatu, vartojamo kartą per parą, ir kitais antiretrovirusiniais preparatais poveikis, dėl išbėrimo gydymą nutraukė 2,2 % pacientų.

Klinikinių raltegraviro tyrimų su gydymą gavusiais pacientais programos metu buvo pastebėta, kad išbėrimas, nepriklausomai nuo jo priežasties, dažniau pasireiškėdavo taikant dozavimo režimą su darunaviru / ritonaviru ir raltegraviru, palyginus su dozavimo režimais su darunaviru / ritonaviru be raltegraviro, ar su raltegraviru be darunaviro / ritonaviro. Išbėrimo, kurį tyrėjai susiejo su vaistinio preparato vartojimu, dažnis buvo panašus. Pagal ekspoziciją koreguotas išbėrimo dažnis (dėl visų priežasčių) 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8, o su vaistinio preparato vartojimu susijusio išbėrimo dažnis 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3. Klinikinių tyrimų metu pasireiškęs išbėrimas buvo nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir dėl jo gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Metaboliniai rodmenys

Antiretrovirusinio gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kuriems buvo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sergo toli pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekanąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėtas savaiminio kraujavimo atvejų padaugėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Darunavir, vartojamo kartu su ritonaviru, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams remiasi trijų II fazės klinikinių tyrimų 48 savaitės saugumo duomenų analize. Buvo vertintos šios pacientų grupės (žr. 5.1 skyrių):

- 80 ŽIV-1 ARG negavusių užsikrėtusių 6-17 metų ir ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui vartojo darunavir tablečių su maža ritonaviro doze du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais;
- 21 ARG gavę ŽIV-1 infekuoti vaikai ir paaugliai nuo 3 iki < 6 metų ir sveriantys nuo 10 kg iki < 20 kg (16 dalyvių svoris buvo nuo 15 kg iki < 20 kg), kurie gydymui vartojo darunavir geriamosios suspensijos su maža ritonaviro doze du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais;
- 12 ARG negavusių ŽIV-1 užsikrėtusių 12-17 metų ir ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui vartojo darunavir tablečių su maža ritonaviro doze vieną kartą per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. (žr. 5.1 skyrių).

Apskritai, saugumo apibūdinimas šiems vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų populiacijos.

Darunavir, vartojamo kartu su kobicistatu, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams buvo atliktas su 12 metų ir jaunesniais kaip 18 metų paaugliais, sveriančiais ne mažiau kaip 40 kg (kuriems buvo taikytas gydymas, pasireiškė virusologinis slopinimas, N=7), klinikinio tyrimo GS-US-216-0128 metu. Šio su paaugliais tiriamaisiais atlikto tyrimo saugumo analizės nenustatė naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu darunavir ir kobicistato saugumo pobūdžiu suaugusiems tiriamiesiems.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurie užsikrėtę ne tik ŽIV, bet taip pat hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Tarp 1968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg darunavir vartojo kartu su 100 mg ritonavir du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatitu B ir (arba) hepatitu C. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo prieš gydymo pradžią ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie darunavirą, vartojamo derinyje su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, ūminį perdozavimą žmonėms yra mažai. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3200 mg darunavirą geriamojo tirpalo ir iki 1600 mg darunavirą tablečių derinyje su ritonaviru dozėmis, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

Darunavirą perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Darunavirą perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant paciento gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą.

Kadangi labai daug darunavirą būna susijungusio su baltymu, vargu ar dializė būtų naudinga reikšmingam veikliosios medžiagos pašalinimui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE10.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (KD yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą viruso apkrėstose ląstelėse, tokiu būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Antivirusinis aktyvumas in vitro

Darunaviras veikia ŽIV-1 laboratorines padermes ir klinikinius izoliatus bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelių linijose, žmogaus periferinio kraujo vienbranduolinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose / makrofaguose; jo vidutinės EC_{50} reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras *in vitro* veikia daugelį ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės izoliatų – jo EC_{50} reikšmės svyruoja nuo < 0,1 iki 4,3 nmol.

Šios EC_{50} reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksiinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μ mol iki > 100 μ mol.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš įprastinių ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunavirą koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuotų virusų, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene buvo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsirandančių virusų jautrumas darunavirui atrankos eksperimento metu negali būti paaiškinamas jų proteazės mutacijų atsiradimu.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavusiems pacientams jau taikytas ARG (TITAN tyrimas ir jungtinė POWER 1, 2 ir 3 bei DUET 1 ir 2 tyrimų duomenų analizė), duomenys parodė, kad virusologinis atsakas į darunavirą, vartojamą derinyje su maža ritonaviro doze, susilpnėjo, jeigu prieš pradedant gydymą buvo 3 ar daugiau ASM darunavirui (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) arba šių mutacijų atsirado gydymo metu.

Darunaviro pradinio EC₅₀ didėjimas kartais (FC) buvo susijęs su virusologinio atsako mažėjimu. Buvo nustatytos apatinė 10 ir viršutinė 40 klinikinės šio rodmens ribos. Buvo vertinama, kad izoliatai, kurių pradinis FC ≤ 10, yra jautrūs, izoliatų, kurių FC yra nuo 10 iki 40, jautrumas yra sumažėjęs, o izoliatai, kurių FC > 40, yra atsparūs (žr. klinikinių tyrimų duomenis).

Iš pacientų, vartojančių darunavirą / ritonavirą 600/100 mg dozę du kartus per parą, kuriems pasireiškė atkrytis dėl virusologinio atsako nepakankamumo, organizmo išskirti virusai, kurie prieš pradedant gydymą buvo jautrūs tipranavirui, didžiojoje daugumoje atvejų išliko jautrūs tipranavirui ir po gydymo.

Mažiausias atsparumo ŽIV išsivystymo dažnis nustatytas ARG negavusiems pacientams, kurie pirmą kartą gydyti darunaviru kartu su kitoku ARG.

Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų atsiradimas ir jautrumo PI išnykimas virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS*, *ODIN* ir *TITAN* tyrimų vertinamosios baigties metu.

	ARTEMIS 192-oji savaitė	ODIN 48-oji savaitė		TITAN 48-oji savaitė
	800/100 mg darunavirą/ ritonavirą kartą per parą N=343	800/100 mg darunavirą/ ritonavirą kartą per parą N=294	600/100 mg darunavirą/ ritonavirą du kartus per parą N=296	600/100 mg darunavirą/ ritonavirą du kartus per parą N=298
Bendras virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė atkrytis	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Tiriamieji, kuriems niekada nepasireiškė infekcijos slopinimas	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties genotipai, kuriems atsirado mutacijos ^b , n/N				
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/43	1/60	0/42	6/28
PI ASM	4/43	7/60	4/42	10/28
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties fenotipai, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu, palyginti su pradiniu, n/N				
PI				
darunaviras	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviras	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanaviras	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviras	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviras	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviras	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviras	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, išskyrus *TITAN* (ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml).

^b IAS-JAV sąrašas.

Žemi atsparių ŽIV-1 virusų išsivystymo dažniai pastebėti pacientams, kuriems ARG netaikytas, pradžioje gydytiems darunaviru / kobicistatu derinyje su kitu ARG ir pacientams, kuriems ARG taikytas, bet jiems nebuvo darunavirui atsparių mutacijų, gydytiems darunaviru / kobicistatu derinyje su kitu ARG. Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų išsivystymas ir

atsparumas proteazės inhibitoriam virusologinio atsako nepakankamumo vertinamoje baigtįje GS-US-216-130 tyrimo metu.

	GS-US-216-130 48-oji savaitė	
	Anksčiau gydymas netaikytas 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą N=295	Anksčiau gydymas taikytas 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą N=18
Tiriamųjų, kuriems nustatytas nepakankamas virusologinis atsakas ^a ir genotipo duomenys, dėl kurių išsivystė mutacijos ^b , skaičius vertinamosios baigties metu, n/N		
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Tiriamųjų, kuriems nustatytas nepakankamas virusologinis atsakas ^a ir fenotipo duomenys rodė atsparumą PI vertinamosios baigties metu ^c , n/N, n/N		
ŽIV PI		
Darunaviras	0/8	0/7
Amprenaviras	0/8	0/7
Atazanaviras	0/8	0/7
Indinaviras Lopinaviras	0/8	0/7
Sakvinaviras	0/8	0/7
Tipranaviras	0/8	0/7

^a Virusologinio atsako nepakankamumas, pasirinktas atsparumo tyrimams, apibrėžtas kaip: nenuslopintas ŽIV-1 RNR < 1 log₁₀ sumažėjimas nuo pradinio ir ≥ 50 kopijų/ml 8-ją savaitę; patvirtintas sekancio vizito metu; virusų kiekio padidėjimas: ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ir po to patvirtintas ŽIV-1 RNR padidėjimas iki ≥ 400 kopijų/ml ar patvirtintas > 1 log₁₀ ŽIV-1 RNR padidėjimas nuo žemiausio lygio; gydymo nutraukimai esant ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml paskutinio vizito metu.

^b IAS-JAV sąrašas.

^c GS-US-216-130 tyrime pradinis fenotipas nebuvo prieinamas.

Kryžminis atsparumas

Iš 3309 klinikinių izoliatų, atsparių amprenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui, ritonavirui, sakvinavirui ir (arba) tipranavirui, 90 % izoliatų FC darunavirui buvo mažesnis kaip 10; tai rodo, kad daugumai PI atsparūs virusai išlieka jautrūs darunavirui.

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems PI nepastebėta. Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *GS-US-216-130* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems ŽIV PI nepastebėta.

Klinikinių tyrimų rezultatai

Farmakokinetikos stipriklių, kitokių nei kobicistatas ar darunaviras, farmakokinetikos stiprinamaisiais poveikis buvo ivertintas I fazės klinikinio tyrimo metu sveikiems asmenims, kuriems buvo skiriama 800 mg darunaviro kartu su 150 mg kobicistato arba 100 mg ritonaviro ar kito farmakokinetikos stipriklio vieną kartą per parą. Darunaviro pusiausvyrinės farmakokinetikos rodmenys buvo panašūs, kaip ir po sustiprinimo kobicistatu priešingai nei ritonaviru. Duomenų apie kobicistatą pateikta preparato charakteristikų santraukose.

Suaugę pacientai

Darunaviro 800 mg dozės, vartojamos kartą per parą derinyje su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG ir pacientams, kuriems ARG buvo taikytas

GS-US-216-130 yra vienos atšakos atvirus III fazės tyrimas, skirtas įvertinti darunaviro ir kobicistato farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą skiriant minėtų vaistinių preparatų 313 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių pacientų (295 anksčiau negydytiems ir 18 anksčiau gydytų). Pacientai vartojo 800 mg darunaviro vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą kartu su tyrėjo parinktu optimizuotu pagrindiniu režimu (OPR) su 2 aktyviais NATI.

ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų, kurie buvo tinkami šiam tyrimui, genotipo patikrinimas parodė, jog nėra su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų ir plazmoje ŽIV-1 RNR buvo ≥ 1000 kopijų/ml. Toliau esančioje lentelėje parodyti GS-US-216-130 tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

	GS-US-216-130		
Baigtys 48-ąją savaitę	Anksčiau gydymas netaikytas 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą + OPR n=295	Anksčiau gydymas netaikytas 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą + OPR n=18	Visi tiriamieji, vartoję 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą + OPR n=313
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Vidutinis ŽIV-1 RNR log pokytis nuo pradinio (log ₁₀ kopijų/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	+174	+102	+170

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

Darunaviro 800 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas
800/100 mg darunaviro / ritonaviru, vartojamų kartą per parą, veiksmingumas pagrįstas atsitiktinių imčių kontroliuojamojo atviro III fazės ARTEMIS tyrimo, kuriame dalyvavusiems ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams netaikytas antiretrovirusinis gydymas, 192 savaitės duomenų, gautų palyginus gydymą 800/100 mg darunaviro / ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą, su gydymu 800/200 mg lopinaviro / ritonaviro paros doze (vartojant pagal dviejų kartų per parą arba vieno karto per parą dozavimo režimu) analizę. Abiejų atšakų pacientai pagal pastovų pagrindinį režimą vartojo po 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato vieną kartą per parą ir 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą.

Toliau esančioje lentelėje parodyti ARTEMIS tyrimo 48-tos savaitės ir 96-tos savaitės analizių veiksmingumo duomenys

ARTEMIS						
	48-oji savaitė ^a			96-oji savaitė ^b		
Baigtys	800/100 mg darunaviro / ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/100 mg lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)	800/100 mg darunaviro / ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/100 mg lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^c Visiems pacientams	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Pradinis ŽIV-RNR < 100000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Pradinis ŽIV-RNR ≥ 100000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d

Pradinis CD4+ ląstelių kiekis < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ ląstelių kiekio pokyčio mediana, palyginti su pradiniu kiekiu (x 10 ⁶ /L) ^c	137	141		171	188	

^a Duomenys pagrįsti 48-tosios savaitės analize.

^b Duomenys pagrįsti 96-tosios savaitės analize.

^c Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^d Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^e Nebaigtas tyrimas įrašytas kaip gydymo nepakankamumas: pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo jo nebaigę, įrašyti kaip pacientai, kurių organizme pokytis lygus 0.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą darunaviru / ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR lygis buvo < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino ARTEMIS tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė. Šie rezultatai išsilaikė iki 192-os gydymo savaitės ARTEMIS tyrime.

800 mg darunaviro dozės, vartojamos vieną kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems taikytas ARG

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems planiniai genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir patikros metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo palygintas su gydymu 600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaičių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejų grupių pacientams buvo taikytas pagrindinis gydymas pagal optimizuotą režimą (OPR) ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	800/100 mg darunaviro /ritonaviro vieną kartą per parą + OPR n=294	600/100 mg darunaviro /ritonaviro du kartus per parą + OPR n=296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų /ml) 100000 > 100000	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)
kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /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)
kurių ŽIV-1 B tipo AE tipo C tipo Kito tipo ^c	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)

Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /L) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)
---	-----	-----	---------------------------

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ir CRF06_CPX.

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR lygmuo buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg darunaviro / ritonaviro du kartus per parą numatytų gydyti ir OP grupėse.

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, gydymas darunaviro / ritonaviro 800/100 mg doze, vartojama vieną kartą per parą neturi būti taikomas, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR yra ≥ 100 000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10⁶/L (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, sveriantys ne mažiau kaip 40 kilogramų)

DIONE yra atviras II fazės darunaviro, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 12 ŽIV-1 užsikrėtusių nuo 12 iki < 18 metų amžiaus pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 40 kg. Šie pacientai buvo gydyti 800/100 mg darunaviro / ritonaviro deriniu, vartojamu vieną kartą per parą kartu, su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Buvo vertinama, jog virusologinis atsakas pasireiškė, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti prieš pradėdant tyrimą buvusiu kiekiu.

DIONE	
Išėitys 48-ąją savaitę	Darunaviras / ritonaviras n=12
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procentinis pokytis, palyginti su pradiniu	14
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ virusinio krūvio sumažėjimas kraujo plazmoje, palyginti su pradiniu	100 %

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

Atvirame II/III fazės tyrime GS-US-216-0128 buvo įvertinti 800 mg darunaviro ir 150 mg kobicistato (vartojamo kaip atskira tabletė) bei mažiausiai 2 NATI veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika 7 ŽIV-1 infekcija sergantiems, anksčiau gydytiems, sveriantiems mažiausiai 40 kg paaugliams, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas. Pacientams buvo skirtas pastovus gydymas antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (mažiausiai 3 mėnesius), kurį sudarė darunaviras, vartojamas su ritonaviru, derinyje su 2 NATI. Jie perėjo nuo gydymo ritonaviru prie gydymo 150 mg kobicistato doze vieną kartą per parą ir tęsė gydymą darunaviru (N=7) bei 2 NATI.

Virusologinės baigtys paaugliams, kuriems buvo taikytas ARG ir kuriems 48-ąją savaitę pasireiškė virusologinis slopinimas	
GS-US-216-0128	
Baigtys 48-ąją savaitę	Darunaviras / kobicistatas + mažiausiai 2 NATI (N=7)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml pagal FDA momentinio vaizdo metodą	85,7 % (6)
CD4+ procentinis vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^a	-6,1 %
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^a	-342 ląstelių/mm ³

^a Trūkstanti duomenys neįrašomi (stebėjimo duomenys).

Papildomų klinikinių tyrimų su suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais, kuriems taikytas ARG, duomenų pateikta Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukose.

Neštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Darunavir/ritonavir (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą) derinio vartojimas kartu taikant pagrindinio gydymo režimą buvo įvertintas klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 36 nėščios moterys (po 18 kiekvienoje grupėje) antrąjį ir trečiąjį nėštimo trimestrais ir pogimdyminiu laikotarpiu. Virusų slopinimo atsakas išsilaikė per visą trijų mėnesių laikotarpį abiejose grupėse. Dvidešimt devynių (31) tiriamųjų, kurioms gimdymo metu buvo tęsiamas antiretrovirusinis gydymas, kūdikiams nebuvo nustatyta kūdikių užkrėtimo nuo motinos atvejų. Naujų kliniškai reikšmingų saugumo duomenų, palyginti su jau žinomais darunavir/ritonavir vartojimo saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenimis, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Darunavir, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, farmakokinetinės savybės įvertintos, tiriant sveikus suaugusius savanorius ir ŽIV-1 infekuotus pacientus. Darunavir ekspozicija ŽIV-1 infekuotų pacientų organizme buvo didesnė negu sveikų asmenų. Darunavir ekspozicijos padidėjimą ŽIV-1 infekuotų pacientų organizme, palyginti su sveikų asmenų, galima paaiškinti didesne alfa-1 rūgščiojo glikoproteino (ARG) koncentracija ŽIV-1 infekuotų pacientų plazmoje, dėl to daugiau darunavir jungiasi su plazmos ARG, taigi susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija plazmoje.

Darunavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A. Kobicistatas ir ritonaviras slopina CYP3A, tuo būdu labai didindamas darunavir koncentracijas plazmoje.

Daugiau informacijos apie kobicistato farmakokinetines savybes žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Absorbcija

Išgertas darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunavir koncentracija plazmoje, kartu vartojant nedidelę ritonavir dozę, paprastai atsiranda po 2,5-4,0 valandų.

Išgertos vienkartinės vieno darunavir 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %, o išgertos kartu su 100 mg ritonavir du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Bendras farmakokinetinis stiprinimas ritonaviru yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunavir ekspozicija išgėrus vieną 600 mg darunavir dozę kartu su 100 mg ritonavir doze, vartojama du kartus per parą, (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant darunavir nevalgius kartu su kobicistatu arba maža ritonavir doze, santykinis jo biologinis prieinamumas yra 30 % mažesnis negu vartojant pavalgius. Taigi darunavir tablečių reikia vartoti kartu su kobicistatu ar ritonaviru valgio metu. Maisto rūšis darunavir ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Maždaug 95 % darunaviro suriša plazmos baltymas, daugiausia plazmos alfa-1 rūgštusis glikoproteinas.

Suleisto į veną vieno darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 2 kartus per parą po 100 mg ritonaviro.

Biotransformacija

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ^{14}C -darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžioji dalis plazmos radioaktyvumo po darunaviro ir ritonaviro vienkartinės 400/100 mg dozės buvo susijusi su pradine veikliąja medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visi jie laukinio tipo ŽIV veikė bent 10 kartų silpniau negu darunaviras.

Eliminacija

Po ^{14}C -darunaviro ir ritonaviro 400/100 mg dozės pavartojimo apie 79,5 % šios dozės buvo aptikta išmatose ir 13,9 % šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas truko apie 15 valandų.

Į veną suleisto vieno darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 74 anksčiau gydytų 6-17 metų amžiaus bei ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad vartojant pagal kūno svorį apskaičiuotas darunaviro ir ritonaviro dozes, darunaviro ekspozicija būna panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozes du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 14 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų amžiaus bei nuo 15 kg iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys parodė, kad, darunavirą dozuoiant pagal kūno svorį jo ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, 12 nuo 12 iki < 18 metų bei ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kuriems anksčiau netaikytas ARG, organizme farmakokinetikos duomenys rodo, kad, vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą. Todėl pirmiau gydytiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg ir neturintiems su mutacijomis (DRV-ASM)* susijusio atsparumo darunavirui, kurių plazmoje yra < 100000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/\text{L}$, gali būti taikomas toks pat dozavimas kartą per parą dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 10 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų bei mažiausiai nuo 14 iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal svorį paskirtas dozes, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Be to, darunaviro ekspozicijos farmakokinetinio modeliavimo ir simuliacijos vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki < 18 metų organizme tyrimai patvirtino, kad darunaviro ekspozicijos yra tokios pat, kokios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, ir leido nustatyti darunaviro/ritonaviro dozavimo režimą, atsižvelgiant į kūno masę, vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 15 kg, kuriems nebuvo, arba buvo taikytas ARG, nenustačius DRV-ASM* ir kurių ŽIV-

1 RNR plazmoje yra < 100000 kopijų/ml bei CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.2 skyrių).

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

800 mg darunaviro, vartojamo kartu su 150 mg kobicistato, farmakokinetika vaikų populiacijos pacientams buvo tirta su 7 paaugliais nuo 12 metų iki <18 metų, sveriančiais mažiausiai 40 kg, GS-US-216-0128 tyrimo metu. Geometrinis darunaviro ekspozicijos vidurkis (AUC_{τ}) paaugliams buvo panašus, o kobicistato 19 % didesnis lyginant su ekspozicijomis suaugusiesiems, GS-US-216-0130 tyrimo metu vartojusiems 800 mg darunaviro kartu su 150 mg kobicistato. Pastebėtas kobicistato skirtumas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu.

	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0130, 24-ąją savaitę (Nuoroda) ^a Vidurkis (%CV) GMKV	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0128, 10-ąją dieną (Tyrimas) ^b Vidurkis (%CV) GMKV	GMKV santykis (90 % PI) (Tyrimas/ nuoroda)
N	60 ^c	7	
DRV FK Parametrai			
AUC_{τ} (val.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
KOBI FK Parametrai			
AUC_{τ} (val.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 24-osios savaitės intensyvūs farmakokinetikos (FK) duomenys.

^b Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 10-osios dienos intensyvūs FK duomenys.

^c N=59 AUC_{τ} ir C_{τ} .

^d Tyrimo GS-US-216-0128 metu koncentracija prieš dozę (0-inę valandą) buvo naudojama kaip pakaitinė 24-ių valandų koncentracija, siekianti įvertinti AUC_{τ} ir C_{τ} .

^e N=57 ir N=5. C_{τ} geometrinis mažiausių kvadratų vidurkis (GMKV) atitinkamai tyrime GS-US-216-0130 ir tyrime GS-US-216-0128.

Senyvi pacientai

ŽIV infekuotų pacientų populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (tirta 12 $\geq$ 65 metų ŽIV infekuotų pacientų) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra labai riboti.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyrų. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Sutrikusi inkstų funkcija

¹⁴C-darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviro apykaita pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme netirta, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi,

kai ŽIV infekuotų pacientų inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min., n=20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant darunavirą ir ritonavirą (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunavirą koncentracijos plazmoje rodmenys pacientų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodmenis, tačiau nesurišto darunavirą koncentracijos plazmoje rodmenys pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl darunavirą reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunavirą farmakokinetikai neištirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji darunavirą ir ritonavirą ekspozicija nėštumo metu vartojant darunavirą/ritonavirą 600/100 mg dozę du kartus per parą, ir darunavirą/ritonavirą 800/100 mg dozę vieną kartą per parą, kaip dalį gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais režimo, paprastai buvo mažesnė, palyginti su ekspozicija po gimdymo. Vis dėlto, nesurišto (t. y. veikliojo) darunavirą farmakokinetiniai rodmenys nėštumo metu sumažėjo mažiau, palyginti su rodmenimis po gimdymo, dėl to, kad nesurišto darunavirą frakcija nėštumo metu būna didesnė, palyginti su šia frakcija po gimdymo.

Bendrojo darunavirą farmakokinetiniai rodmenys vartojant darunavirą/ritonavirą 600/100 mg dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo režimą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunavirą farmakokinetika (vidurkis ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=12) ^a	Trečiasis nėštumo trimestras (n=12)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12 val.} , ng.val/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11, įvertinat AUC_{12 val.}

Bendrojo darunavirą farmakokinetiniai rodmenys vartojant darunavirą/ritonavirą 800/100 mg dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo režimą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunavirą farmakokinetika (vidurkis ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=17)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=15)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{12 val.} , ng.val/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo darunavirą/ritonavirą 600/100 mg dozę du kartus per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max}, AUC_{12 val.} ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 28 %, 26 % ir 26 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirą C_{max}, AUC_{12 val.} ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 18 %, 16 % mažesni ir 2 % didesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo darunavirą/ritonavirą 800/100 mg dozę vieną kartą per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max}, AUC_{12 val.} ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 33 %, 31 % ir 30 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavio C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 29 %, 32 % ir 50 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Gydymas 800/150 mg darunavio / kobicistato deriniu kartą per parą nėštumo metu lėmė mažą darunavio ekspoziciją. Moterims, vartojančioms darunavio / kobicistato derinio antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavio C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavio C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprisijungusio darunavio frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant C_{max} sumažėjimą maždaug 90%. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. toliau).

Bendrojo darunavio farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunavio/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir po gimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunavio farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=7)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=6)	Po gimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24\text{ val.}}$, ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 901 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunavio sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunavio toksikologiniai tyrimai, kurių metu šios vienos veikliosios medžiagos ekspozicija buvo artima klinicinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunavio ir ritonaviro derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunavio poveikis buvo nedidelis. Graižikų organizme organai taikiniai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavio vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms neįvykiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavio. Tiriant šunis, jokio didesnio toksinio poveikio ar organų taikinių nenustatyta, esant ne didesnėms ekspozicijoms už klinikinę ekspoziciją, kuri būna gydant rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuoiant jį iki 100 mg/kg kūno svorio per parą ir esant mažesnei ekspozicijai (AUC – 0,5 karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis.

Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino atsivestų jauniklių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai uždelė akių ir ausų atsivėrimą. Darunaviro derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo parą į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir mažino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vienas darunaviras, nei jo derinys su ritonaviru neveikė po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios iki 23 - 26 parų laikotarpiu gaudavo darunaviro, buvo pastebėtas didesnis krintamumas, kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 amžiaus paros jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusioms žiurkėms, o po 23 parų amžiaus ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 amžiaus parą vienkartinę 1000 mg/kg kūno svorio dozę ar nuo 23 iki 50 amžiaus paros kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių krintamumo, susijusio su veikliosios medžiagos vartojimu, nepastebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, koks hematoencefalinio barjero ir kepenų fermentų vystymosi greitis žmogui, darunaviro kartu su maža ritonaviro doze jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunaviro kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant veikliąją medžiagą pelėms ir žiurkėms per skrandžio zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozės. Abiejų rūšių patinams ir patelėms pastebėtas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų padidėjimas. Žiurkių patinams pastebėta skydliaukės folikulinė adenoma. Darunaviro skyrimas nesukėlė statistiškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų pelėms ir žiurkėms padidėjimo. Manoma, kad graužikams pastebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų padidėjimo klinikinė reikšmė žmogui yra nedidelė. Skiriant kartotines darunaviro dozes žiurkėms, nustatyta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) didino polinkį skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias dozes, sisteminės darunaviro ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas gydomasias vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelėms ir 0,7-1,0 žiurkėms.

2 metus skiriant darunaviro tokia patia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo nustatyta inkstų pakitimų pelėms (nefroze) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames grįžtamos mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių mėginį, mutageninio ar genotoksinio darunaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Hidroksipropilceliuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas)

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė:

Polivinilo alkoholis
Makrogolis
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172) – *tik 800 mg plėvele dengtos tabletės*
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po pirmojo atidarymo: 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.5 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

400 mg plėvele dengtos tabletės:

DTPE buteliukas, užkimštas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

- 30 tablečių: 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių
- 60 tablečių: 2 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių
- 90 tablečių: 3 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių
- 180 tablečių: 6 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių.

800 mg plėvele dengtos tabletės:

DTPE buteliukas, užkimštas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

- 30 tablečių: 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių
- 90 tablečių: 3 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių

Gali būti tiekiamos ne visu dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

400 mg plėvele dengtos tabletės:

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/001

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/002

90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/003

180 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/004

800 mg plėvele dengtos tabletės:

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/009

90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. sausio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžiniai ruda ovalo formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje puseje įspaustas ženklas S2. Tabletės matmenys: 19,5 mm x 10 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Darunavir Krka d.d., vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, yra skirtas pacientų, kuriems yra žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcija, gydymui derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 4.2 skyrių).

Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių gali būti vartojama tinkamam dozavimo planui užtikrinti (žr. 4.2 skyrių):

- taikant gydymą nuo ŽIV-1 infekcijos suaugusiems pacientams, kuriems jau taikytas antiretrovirusinis gydymas (ART), įskaitant anksčiau tinkamai gydytus daugeliu antiretrovirusinių vaistinių preparatų pacientus;
- taikant gydymą nuo ŽIV-1 infekcijos vyresniems kaip 3 metų vaikams, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 15 kg.

Sprendžiant, ar pradėti gydyti pacientus darunaviru, vartojamu su maža ritonaviro doze, reikia atidžiai apsvarstyti kiekvieno paciento ankstesnį gydymą ir su skirtingų vaistinių preparatų vartojimu susijusias būdingas žrūso mutacijas. Vartojant darunavirą reikia atsižvelgti į genotipinio ar fenotipinio tyrimo rezultatus (jeigu jie prienami) ir paciento ankstesnį gydymą (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo nuo ŽIV infekcijos patirties. Pradėjus gydymą darunaviru, pacientai turi būti informuoti, kad nekeistų dozavimo, vaistinio preparato formos ir nenutrauktų gydymo nepasitarę su savo sveikatos priežiūros specialistu.

Dozavimas

Darunavirą visada reikia vartoti per burną su maža farmakokinetinio stiprintojo ritonaviro doze, ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Taigi prieš pradedant gydyti darunaviru, reikia susipažinti su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtų tablečių negalima kramtyti arba smulkinti. Šis stiprumas netinka mažesnėms kaip 600 mg dozėms. Šiuo vaistiniu preparatu negalima užtikrinti visų vaikų dozių. Turėtų būti patikrinta, ar nėra kitų darunaviro farmacinių formų ir tablečių stiprumų.

Suaugusieji, kuriems taikytas ARG

Rekomenduojamoji dozė yra 600 mg du kartus per parą, geriama kartu su 100 mg ritonaviro dozė du kartus per parą valgant. Dozavimo režimui 600 mg dozė, vartojama du kartus per parą, suformuoti gali būti vartojama Darunavir Krka d.d. 600 mg tablečių.

Suaugusieji, kuriems ARG netaikytas

Dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems ARG netaikytas, žr. Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacijos pacientai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus, sveriantys ne mažiau kaip 15 kg), kuriems ARG netaikytas

Žemiau esančioje lentelėje pateikta darunaviro ir ritonaviro dozė vaikų populiacijos pacientams pagal kūno masę.

Rekomenduojama darunaviro tablečių ir ritonaviro dozė negydytiems 3-17 metų vaikų populiacijos pacientams ^a	
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)
≥ 15 kg iki < 30 kg	600 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą
≥ 30 kg iki < 40 kg	675 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą
≥ 40 kg	800 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą

^a Ritonaviro geriamas tirpalas: 80 mg/ml.

Vaikų populiacijos pacientai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus, sveriantys ne mažiau kaip 15 kg), kuriems ARG taikytas

Paprastai rekomenduojama vartoti darunaviro du kartus per parą kartu su ritonaviru, valgant.

Pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti antivirusiniais vaistais preparatais, bet kuriems nėra mutacijų, susijusių su atsparumu darunavirui (DRV-ASM)*, ir kurių plazmoje ŽIV-1 RNR kiekis < 100000 kopijų/ml ir CD4⁺ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių x 10⁶/L, gali būti taikomas dozavimo režimas geriant valgymo metu vieną kartą per parą darunaviro kartu su ritonaviru.

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

Rekomenduojama darunaviro dozė, kurią reikia vartoti kartu su maža ritonaviro dozė, vaikų populiacijos pacientams yra paremta pagal kūno masę ir negali būti didesnė už suaugusiesiems rekomenduojamą dozė (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą).

Rekomenduojama darunaviro tablečių ir ritonaviro ^a dozė gydytiems 3-17 metų vaikų populiacijos pacientams		
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)	Dozė (du kartus per parą valgant)
≥ 15 kg iki < 30 kg	600 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą	375 mg darunaviro/50 mg ritonaviro du kartus per parą
≥ 30 kg iki < 40 kg	675 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą	450 mg darunaviro/60 mg ritonaviro du kartus per parą
≥ 40 kg	800 mg darunaviro/100 mg ritonaviro kartą per parą	600 mg darunaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą

^a Ritonaviro geriamas tirpalas: 80 mg/ml.

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pirmiau buvo taikytas ARG, rekomenduojama nustatyti ŽIV genotipą. Vis dėlto, jeigu ŽIV genotipavimo tyrimo atlikti neįmanoma, ŽIV proteazės inhibitoriumi pirmiau negydytiems vaikų populiacijos pacientams rekomenduojama skirti darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą dozavimo režimu, o pacientams, kurie buvo gydyti ŽIV proteazės inhibitoriumi, du kartus per parą dozavimo režimu.

Patarimas praleidus dozes

Jei darunaviro ir/ar ritonaviro dozė yra praleista ir dar nepraėjo 6 valandos nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą darunaviro ir ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kiek galima greičiau. Jei nuo įprasto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau nei 6 valandos, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistinio preparato gerti įprastu laiku.

Ši rekomendacija yra pagrįsta darunaviro, vartoto kartu su ritonaviru, pusinės eliminacijos laiku (15 val.) ir rekomenduojamu dozavimo intervalu (maždaug 12 val.).

Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 val. vemia, kitą darunaviro vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 val., jam nereikia vartoti kitos darunaviro vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl darunaviras šios amžiaus grupės pacientams turi būti vartojamas atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Darunavirą metabolizuoja kepenų sistema. Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės keisti nerekomenduojama; vis dėlto, darunaviras šioms pacientams turi būti vartojamas atsargiai. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką ligonių, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nėra. Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas gali sukelti darunaviro ekspozicijos padidėjimą ir jo saugumo savybių pablogėjimą. Taigi, darunaviras turi būti nevartojamas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės priderinti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams, darunaviro/ritonaviro derinys turi būti nevartojamas, nes šios populiacijos pacientams dėl nepakankamo pacientų skaičiaus dozė nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Darunaviro/ritonaviro derinio negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams dėl saugumo problemų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nuo kūno svorio priklausantis darunaviro ir ritonaviro dozavimo planas pateiktas lentelėse anksčiau.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu darunaviro/ritonaviro dozės keisti nereikia. Darunaviro ir ritonaviro derinys turi būti vartojamas nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Pacientams turi būti nurodyta vartoti darunaviro kartu su maža ritonaviro doze per 30 minučių po valgymo pabaigos. Maisto rūšis darunaviro ekspozicijai įtakos nedaro (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Rifampicino vartojimas derinyje su darunaviru ir maža ritonaviro doze (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su lopinaviru/ritonaviro deriniu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

Darunaviro kartu su maža ritonaviro doze vartojimas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Tokios veikliosios medžiagos yra, pvz.:

- alfuzozinas,
- amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas,
- astemizolas, terfenadinas,
- kolchicinas, kai vartojamas pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų pakenkimas (žr. 4.5 skyrių),
- skalsių dariniai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas),
- elbasviras / grazopreviras,
- cisapridas,
- dapoksetinas,
- domperidonas,
- naloksegolas,
- lurazidonas, pimoizidas, kvetiapienas, sertindolas (žr. 4.5 skyrių),
- triazolamas, geriamasis midazolamas (dėl atsargumo priemonių vartojant midazolamo parenteriniu būdu, žr. 4.5 skyrių),
- sildenafilis - kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, avanafilis,
- simvastatinas, lovastatinas ir lomitapidas (žr. 4.5 skyrių),
- dabigatranas, tikagreloras (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas virusų slopinimo antiretrovirusiniu gydymu veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, turi būti atliktas atsparumo tyrimas.

Darunaviras visada turi būti vartojamas per burną kartu su maža ritonaviro, kuris yra farmakokinetinis stiprintojas, doze ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.2 skyrių). Todėl prieš pradedant gydymą darunaviru, reikia susipažinti atitinkamai su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Ritonaviro dozės didinimas virš rekomenduojamos 4.2 skyriuje darunaviro koncentracijos reikšmingiau neveikia. Nerekomenduojama keisti ritonaviro dozės

Darunaviras daugiausia jungiasi su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo yra priklausomas nuo koncentracijos ir rodo, kad prisijungimas yra išotinas. Taigi negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems taikytas ARG – dozavimas vieną kartą per parą

Darunaviro, vartojamo kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze vieną kartą per parą pacientams, kuriems taikytas ARG, turi būti neskiriama tiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100000 kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymas

kartu su optimizuotu pagrindiniu režimu (OPR), kitokiui nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje populiacijoje netirtas.

Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B atšakos ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Darunaviro nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

Darunaviras/ritonaviras turi būti vartojamas nėštumo metu tik jeigu galima nauda pateisina galima riziką. Turi būti atsargiai skirtas nėščioms moterims, kurioms kartu reikia vartoti kitų vaistinių preparatų, nes tai gali papildomai sumažinti darunaviro ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Senyvi pacientai

Duomenys apie 65 metų ir vyresnių pacientų gydymą darunaviru yra riboti, todėl senyviems pacientams darunavirą reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, tokie pacientai dažniau serga kitomis ligomis ir yra dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Klinikinio darunaviro/ritonaviro vystymo programos metu ($n=3063$) sunkių odos reakcijų, kurios galėjo pasireikšti kartu su karščiavimu ir (arba) transaminazių aktyvumo padidėjimu, buvo nustatyta 0,4 % pacientų. Retais atvejais ($< 0,1$ %) pasireiškė DRESS (vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę. Darunaviro vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas, jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslėmis, burnos pažaidomis, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė ankščiau gydytiems pacientams, gydytiems dozavimo režimu, kurio sudėtyje buvo darunaviro/ritonaviro ir raltegraviro derinys, palyginti su pacientais, kurie vartojo darunaviro/ritonaviro be raltegraviro arba raltegraviro be darunaviro (žr. 4.8 skyrių).

Darunaviro struktūroje yra sulfonamido dalis. Darunaviras turi būti vartojamas atsargiai pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant darunaviro buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (pvz., ūminį hepatitą, citolizinį hepatitą). Klinikinio darunaviro/ritonaviro vystymo programos metu ($n=3063$) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas darunaviro ir ritonaviro deriniu. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergančius lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias ir potencialiai mirtinas kepenų nepageidaujamas reakcijas. Jeigu kartu taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. aktualių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydyti darunaviro ir ritonaviro deriniu, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Turi būti apgalvotas dažnesnis AST/ALT aktyvumo stebėjimas pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra lėtinis hepatitas, kepenų cirozė arba kuriems prieš gydymą yra padidėjęs transaminazių aktyvumas, ypač per pirmuosius keletą gydymo darunaviro ir ritonaviro deriniu mėnesių.

Jeigu darunaviro ir ritonaviro derinio vartojimo metu pacientams atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegalija), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Pacientai, kuriems tuo pačiu laiku yra kitų ligų

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunaviro veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, nenustatytas, todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, darunaviro vartoti draudžiama.

Dėl laisvo darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, darunaviras turi būti vartojamas atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, laikytis specialių atsargumo priemonių ar priderinti darunaviro/ritonaviro dozę nereikia. Daug darunaviro ir ritonaviro būna junginių su plazmos baltymais pavidalu, todėl mažai tikėtina, kad jie būtų reikšmingai šalinami hemodializės ar peritoninės dializės būdu. Taigi dializuojamiems pacientams laikytis specialių atsargumo priemonių ar priderinti dozę nereikia (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais (PI) pacientus, kuriems yra A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip pusei atvejų gydymas PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jeigu buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergantys pacientai turi būti informuoti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimai turi būti gydomi, kai kliniškai reikalinga.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imunitinės sistemos slopinimą bei didesnį kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra progresavusi ŽIV liga ir (arba) taikyta ilgalaikė sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) ekspozicija. Pacientai turi būti informuoti, kad atsiradus sąnarių skausmui, sąnarių stinguliui ar pasunkėjus judesiams reikia kreiptis į gydytoją.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų pacientų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius ligų sukėlėjus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar simptomų pasunkėjimu. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius

uždegimo simptomus ir prireikus taikyti gydymą. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant darunavirą su maža ritonaviro doze, buvo pastebėta paprastosios ar juostinės pūslelinės suaktyvėjimo atvejų. Taip pat gauta pranešimų apie autoimuninių sutrikimų (tokių, kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškimą imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Yra atlikta keletas vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su mažesnėmis už rekomenduojamas darunavirą dozėmis, todėl kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti pilnai neįvertintas ir gali prireikti tolesnio klinikinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo. Pilna informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais yra pateikta 4.5 skyriuje.

Efavirenzą vartojant kartu su sustiprintu darunaviru vieną kartą per parą, darunavirą C_{min} gali būti mažesnė už optimalią. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su darunaviru, reikia taikyti 600/100 mg darunavirą/ritonavirą du kartus per parą dozavimo režimą (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais, pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistinių preparatų sąveika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti ritonaviru sustiprintas darunaviras

Darunaviras ir ritonaviras yra CYP3A, CYP2D6 ir P-gp inhibitoriai. Vartojant darunavirą/ritonavirą derinį su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A ir (arba) CYP2D6 arba perneša P-gp, gali padidėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Vartojant kartu su darunaviru sustiprintais vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą (žr. toliau esančioje sąveikų lentelėje).

Darunavirą ir mažos ritonaviro dozės derinį negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių sisteminė ekspozicija padidėja su susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis pasireiškė maždaug 14 kartų padidėjusia sisteminė darunavirą ekspozicija, išgėrus vienkartinę 600 mg jo dozę derinyje su du kartus per parą pavartota 100 mg ritonaviro doze. Taigi darunavirą būtina vartoti tik kartu su maža ritonaviro, kuris yra farmakokinetinis stiprintojas, doze (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu vartojant įvairių vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 citochromo, mišinį, pavartojus darunavirą ir ritonavirą derinį buvo nustatytas CYP2C9 ir CYP2C19 citochromo aktyvumo padidėjimas ir CYP2D6 citochromo aktyvumo slopinimas, kuris gali būti paaiškintas mažų ritonaviro dozių vartojimu. Kartu vartojant darunavirą ir ritonavirą derinį su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP2D6 citochromas (pvz., flekainido, propafenono, metoprololio), kraujyje gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija, dėl kurios gali sustiprėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Kartu vartojant darunavirą ir ritonavirą derinį su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP2C9 citochromas (pvz., varfarino) ir CYP2C19 citochromas (pvz., metadono), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, todėl gali susilpnėti arba sutrumpėti jų gydomasis poveikis.

Nors poveikis CYP2C8 citochromui buvo tiriamas tik *in vitro*, vartojant darunavirą ir ritonavirą derinį kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP2C8 citochromas (pvz., paklitakseliu, roziglitazonu, repaglinidu), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, todėl gali susilpnėti arba sutrumpėti jų gydomasis poveikis.

Ritonaviras slopina vaistinius preparatus pernešančius P-glikoproteiną, OATP1B1 ir OATP1B3, o vartojimas kartu su minėtų pernešėjų substratais gali padidinti šių junginių koncentraciją plazmoje (pvz., dabigatrano eteksilato, digoksino, statinų ir bozentano; žr. toliau „Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė“).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ir ritonaviro derinio ekspoziciją

Darunavirą ir ritonavirą metabolizuoja CYP3A. Jų vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą (pvz., rifampicinu, jonažolių preparatais, lopinaviru), yra tikėtinas darunaviro ir ritonaviro klirensas padidėjimas, sukeliantis šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Vartojant darunavirą ir ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą (pvz., indinaviru, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, t.y. klotrimazolu), gali sumažėti darunaviro ir ritonaviro klirensas, todėl gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Ši tarpusavio sąveika apibūdinta toliau pateiktoje sąveikos lentelėje.

Sąveikos lentelė

Toliau esančioje lentelėje išvardyta darunaviro/ritonaviro ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų sąveika. Kiekvieno farmakokinetinio rodmenų pokyčio kryptis nurodyta rodyklėmis, remiantis geometrinio vidurkio pokyčio 90 % pasikliautiniu intervalu: 80-125 % ribose ($\leftrightarrow$), žemiau šių ribų ($\downarrow$) arba virš šių ribų ($\uparrow$) (nenustatyta – „NN“).

Atlikta keletas sąveikos tyrimų (toliau esančioje lentelėje pažymėti *), kurių metu buvo vartotos mažesnės už rekomenduojamas darunaviro dozės arba jo buvo skiriama skirtingu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių). Taigi kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti nepakankamai įvertintas ir gali prireikti klinikinio saugumo stebėjimo.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su darunaviru vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

SĄVEIKA IR DOZAVIMO, VARTOJANT KARTU SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS, REKOMENDACIJOS		
Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
<i>Integrazės gijos pernašos inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras	dolutegraviro AUC $\downarrow$ 22 % dolutegraviro C_{24val} 38 % dolutegraviro C_{max} $\downarrow$ 11 % darunaviro $\leftrightarrow$ * * Naudojant kryžminių tyrimų palyginimus, pagrįstus istoriniais farmakokinetikos duomenimis	Sustiprintą darunavirą ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. Sustiprinto darunaviro ir raltegraviro galima vartoti nekeičiant dozės.
<i>Nukleo(z)ido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC $\downarrow$ 9 % didanozino C_{min} NN didanozino C_{max} $\downarrow$ 16 % darunaviro AUC $\leftrightarrow$ darunaviro C_{min} $\leftrightarrow$ darunaviro C_{max} $\leftrightarrow$	Sustiprinto darunaviro ir didanozino galima vartoti nekeičiant dozės. Didanoziną reikia vartoti nevalgius, t. y. 1 val. prieš vartojant sustiprinto darunaviro arba praėjus 2 val. po jo pavartojimo su maistu.
Tenofoviro dizoproksilis 245 mg vieną kartą per parą	tenofoviro AUC $\uparrow$ 22 % tenofoviro C_{min} $\uparrow$ 37 %	Sustiprinto darunaviro vartojant kartu su tenofoviro dizoproksilio

	tenofoviro $C_{\max}$ ↑ 24 % #darunaviro AUC ↑ 21 % #darunaviro $C_{\min}$ ↑ 24 % #darunaviro $C_{\max}$ ↑ 16 % (tenofoviro ↑ dėl poveikio MDR-1 pernašai inkstų kanalėliuose)	gali prireikti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, kuriems tuo pačiu metu yra sisteminė arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių medžiagų.
Emtricitabinas / tenofoviro alafenamidas	Tenofoviro alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino / tenofoviro alafenamido dozė yra 200 / 10 mg vieną kartą per parą, vartojant su sustiprintu darunaviru.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Netirta. Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (zidovudinas, emtricitabinas, stavudinas, lamivudinas šalinami daugiausiai per inkstus, o abakaviro metabolizmo neveikia CYP450), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant sustiprintą darunavirą nesitikima	Sustiprinto darunaviro galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės.
Nenukleo(z)ido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Efavirenzas 600 mg vieną kartą per parą	efavirenzo AUC ↑ 21 % efavirenzo $C_{\min}$ ↑ 17 % efavirenzo $C_{\max}$ ↑ 15 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro $C_{\min}$ ↓ 31 % #darunaviro $C_{\max}$ ↓ 15 % (efavirenzo ↑ dėl CYP3A slopinimo) (darunaviro ↓ dėl CYP3A indukcijos)	Darunaviro ir mažos ritonaviro dozės derinį vartojant kartu su efavirenzu, gali prireikti klinikinio paciento būklės stebėjimo, nes gali pasireikšti su efavirenzo ekspozicijos padidėjimu susijęs toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Efavirenzo vartojant kartu su 800/100 mg darunaviro/ritonaviru deriniu vieną kartą per parą, darunaviro $C_{\min}$ gali būti mažesnė už optimalią. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su darunaviro ir ritonaviru deriniu, 600/100 mg darunaviro ir ritonaviro derinį reikia vartoti du kartus per parą dozavimo režimu (žr. 4.4 skyrių).
Etravirinas 100 mg du kartus per parą	etravirino AUC ↓ 37 % etravirino $C_{\min}$ ↓ 49 % etravirino $C_{\max}$ ↓ 32 % darunaviro AUC ↑ 15 % darunaviro $C_{\min}$ ↔ darunaviro $C_{\max}$ ↔	Darunaviro ir mažos ritonaviro dozės derinį bei <u>200 mg</u> etravirino dozę <u>du kartus per parą</u> galima vartoti nekeičiant dozės.
Nevirapinas 200 mg du kartus per parą	nevirapino AUC ↑ 27 % nevirapino $C_{\min}$ ↑ 47 % nevirapino $C_{\max}$ ↑ 18 % #darunaviras: koncentracijos atitiko istorinius duomenis (nevirapino ↑ dėl CYP3A slopinimo)	Darunavirą, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima skirti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės.
Rilpivirinas 50 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino $C_{\min}$ ↑ 178 % rilpivirino $C_{\max}$ ↑ 79 % darunaviro AUC ↔ darunaviro $C_{\min}$ ↓ 11 % darunaviro $C_{\max}$ ↔	Sustiprintą darunavirą galima skirti kartu su rilpivirinu nekeičiant dozės.
ŽIV proteazės inhibitoriai (PI), vartojami be papildomos mažos ritonaviro dozės[†]		
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	atazanaviro AUC ↔ atazanaviro $C_{\min}$ ↑ 52 % atazanaviro $C_{\max}$ ↓ 11 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro $C_{\min}$ ↔	Darunavirą, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima skirti kartu su atazanaviru nekeičiant dozės.

	#darunaviro C_{max} ↔ Atazanaviras. 300/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą, palyginti su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą kartu su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą.	
Indinaviras 800 mg du kartus per parą	indinaviro AUC ↑ 23 % indinaviro C_{min} ↑ 125 % indinaviro C_{max} ↔ #darunaviro AUC ↑ 24 % #darunaviro C_{min} ↑ 44 % #darunaviro C_{max} ↑ 11 % Indinaviras. 800/100 mg indinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 800/400/100 mg indinaviro /darunaviro /ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 800 mg indinaviro du kartus per parą.	Vartojant kartu su darunaviru skiriamu kartu su maža ritonaviro doze, netoleravimo atveju gali prireikti vietoj 800 mg indinaviro dozės du kartus per parą vartoti po 600 mg du kartus per parą.
Sakvinaviras 1000 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↓ 26 % #darunaviro C_{min} ↓ 42 % #darunaviro C_{max} ↓ 17 % sakvinaviro AUC ↓ 6 % sakvinaviro C_{min} ↓ 18 % sakvinaviro C_{max} ↓ 6 % Sakvinaviras. 1000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 1000/400/100 mg sakvinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro kartu su 1000 mg sakvinaviro du kartus per parą.	Darunavirą, skiriamą kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama vartoti kartu su sakvinaviru.
ŽIV proteazės inhibitoriai (PI), vartojami kartu su maža ritonaviro doze[†]		
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↑ 9 % lopinaviro C_{min} ↑ 23 % lopinaviro C_{max} ↓ 2 % darunaviro AUC ↓ 38 %[‡] darunaviro C_{min} ↓ 51 %[‡] darunaviro C_{max} ↓ 21 %[‡]	Dėl darunaviro ekspozicijos (AUC) sumažėjimo 40 %, tinkamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės nenustatytos.
Lopinaviras/ritonaviras 533/133,3 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C_{min} ↑ 13 % lopinaviro C_{max} ↑ 11 % darunaviro AUC ↓ 41 % darunaviro C_{min} ↓ 55 % darunaviro C_{max} ↓ 21 % [‡] remiantis ne su doze normalizuotomis reikšmėmis	Taigi sustiprinto darunaviro vartoti kartu su sudėtinio lopinaviro ir ritonaviro preparatu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
CCR5 ANTAGONISTAS		

Maravirokas 150 mg du kartus per parą	maraviroko AUC ↑ 305 % maraviroko C _{min} NN maraviroko C _{max} ↑ 129 % darunaviro, ritonaviro koncentracijos atitiko istorinius duomenis	Maraviroko dozė turi būti 150 mg du kartus per parą, jeigu jo vartojama kartu su sustiprintu darunaviru.
<i>α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</i>		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad darunaviras padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su alfuzozinu draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<i>ANESTETIKAI</i>		
Alfentanilis	Netirta. Alfentanilis metabolizuojamas CYP3A ir gali būti slopinamas sustiprintu darunaviru.	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti dėl kvėpavimo užsitiesimo ar vėlavimo rizikos.
<i>ANTISTENOKARDINIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Dizopiramas Flekainidas Lidokainas (vartojamas sisteminio būdu) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepiridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir/ar CYP2D6 slopinimo)	Vartoti šių antiaritminių vaistinių preparatų reikia atsargiai ir rekomenduojama, jeigu įmanoma, stebėti gydomąsias koncentracijas, kai vartojama kartu su sustiprintu darunaviru. Sustiprinto darunaviro, vartoti kartu su amjodaronu, bepiridiliu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu arba ranolazinu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas 0,4 mg viena dozė	digoksino AUC ↑ 61 % digoksino C _{min} NN digoksino C _{max} ↑ 29 % (digoksino ↑ dėl tikėtino P-gp slopinimo)	Atsižvelgiant į tai, kad digoksino terapinis indeksas yra nedidelis, sustiprintą Darunavirą vartojančiam pacientui gydymą digoksinu rekomenduojama pradėti nuo mažiausios galimos dozės. Vėliau digoksino dozę reikia atsargiai didinti, kol bus pasiektas reikiamas klinikinis poveikis, tuo pat metu stebint bendrą klinikinę paciento būklę.
<i>ANTIBIOTIKAI</i>		
Klaritromicinas 500 mg du kartus per parą	klaritromicino AUC ↑ 57 % klaritromicino C _{min} ↑ 174 % klaritromicino C _{max} ↑ 26 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↑ 1 % #darunaviro C _{max} ↓ 17 % Vartojant kartu su darunaviru., skiriamu kartu su maža ritonaviro doze, 14-OH- klaritromicino koncentracija plazmoje buvo neišmatuojama. (klaritromicino ↑ dėl CYP3A slopinimo ir galimo P-gp slopinimo).	Klaritromicino vartoti kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai. Dėl rekomenduojamos dozės pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia žiūrėti klaritromicino preparato charakteristikų santrauką.
<i>ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI</i>		
Apiksabanas Endoksabanas Rivaroksabanas	Netirta. Sustiprinto darunaviro skyrimas kartu su šiais antikoaguliantais gali padidinti antikoaguliantų koncentracijas, kurios gali padidinti kraujavimo riziką.	Vartoti kartu sustiprinto darunaviro ir šių antikoaguliantų nerekomenduojama.

	(dėl CYP3A ir [arba] P-gp slopinimo).	
Dabigatranas Tikagreloras	Netirta. Skiriant kartu su sustiprintu darunaviru gali žymiai padidinti dabigatrano ar tikagreloro ekspoziciją.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su dabigatranu ar tikagreloru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Netirta. Tikėtina, kad kartu vartojant sustiprintą darunavirą ir klopidogrelį sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombotinį aktyvumą	Nerekomenduojama kartu vartoti sustiprintą darunavirą ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombotinius vaistus, preparatus, kuriems neturi tokios CYP slopinimas arba indukcija (pvz., prazugrelį).
Varfarinas	Netirta. Gali keistis kartu su sustiprintu darunaviru vartojamo varfarino koncentracijos.	Sustiprinto darunaviro vartojant kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti TNS (arptautinį normalizuotą santykį).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Tikėtina, kad fenobarbitalis ir fenitoinas mažins darunaviro ir jo farmakologinio stiprintojo koncentraciją plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų indukcijos)	Darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, kartu su šiais vaistiniais preparatais turi būti nevartojama.
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą	karbamazepino AUC ↑ 45 % karbamazepino C _{min} ↑ 54 % karbamazepino C _{max} ↑ 43 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 15 % darunaviro C _{max} ↔	Darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, dozės rekomenduojama nekeisti. Jeigu darunaviro /ritonaviro būtina vartoti kartu su karbamazepinu, pacientus reikia stebėti, nes gali pasireikšti su karbamazepino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Reikia stebėti karbamazepino koncentraciją ir titravimo būdu nustatyti jo dozę, kuri būtina reikiamam atsakui sukelti. Remiantis tyrimų duomenimis, darunaviro, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su karbamazepinu, pastarojo vaistinio preparato dozę gali tekti sumažinti nuo 25 % iki 50 %.
Klonazepamas	Netirta. Kartu vartojant sustiprintą darunavirą su klonazepamu, gali padidėti klonazepamo koncentracijosa (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, sustiprintą darunavirą vartojant kartu su klonazepamu.
ANTIDEPRESANTAI		
Paroksetinas 20 mg kartą per parą	paroksetino AUC ↓ 39 % paroksetino C _{min} ↓ 37 % paroksetino C _{max} ↓ 36 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Jeigu antidepresantų vartojama kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama titruoti antidepresantų dozę, remiantis klinikinio atsako į gydymą antidepresantais įvertinimu. Be to, reikia stebėti pacientų, vartojančių pastovias antidepresantų dozes ir pradėjusių vartoti sustiprinto darunaviro atsaką į gydymą
Sertralinas	sertralino AUC ↓ 49 % sertralino C _{min} ↓ 49 %	

50 mg kartą per parą Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	sertralino $C_{\max}$ ↓ 44 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro $C_{\min}$ ↓ 6 % #darunaviro $C_{\max}$ ↔ Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su šiais antidepresantais gali padidinti antidepresantų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP2D6 ir/arba CYP3A slopinimo)	antidepresantais. Vartojant sustiprinto darunaviro kartu su šiais antidepresantais rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę ir gali reikėti koreguoti antidepresanto dozę.
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vorikonazolas	Netirta. Ritonaviras gali mažinti vorikonazolo koncentraciją plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų indukcijos)	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo vartojimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
Flukonazolas Izavukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Klotrimazolas	Netirta. Sustiprintas darunaviras gali padidinti priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir pozakonazolas, izavukonazolas, itrakonazolas ar flukonazolas gali padidinti darunaviro koncentracijas. (dėl CYP3A ir/ar P-gp slopinimo) Netirta. Kartu su sustiprintu darunaviru sisteminiu būdu vartojamas klotrimazolas gali didinti darunaviro ir (arba) klotrimazolo koncentraciją plazmoje.	Vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti paciento klinikinę būklę. Jei reikia vartoti kartu, itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg.
ANTIPODAGRINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Kolchicinas	Netirta. Kolchicino vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, gali padidėti kolchicino ekspozicija. (dėl CYP3A ir/arba P-gp slopinimo)	Jei sustiprinto darunaviro reikia vartoti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, kolchicino vartoti kartu su sustiprintu darunaviru draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
ANTIMALIARINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Artemeteras/Lumefantrinas 80/480 mg, 6 dozės 0, 8, 24, 36, 48 ir 60 valandą	artemetero AUC ↓ 16 % artemetero $C_{\min}$ ↔ artemetero $C_{\max}$ ↓ 18 % dihidroartemisinino AUC ↓ 18 % dihidroartemisinino $C_{\min}$ ↔ dihidroartemisinino $C_{\max}$ ↓ 18 % lumefantrino AUC ↑ 175 % lumefantrino $C_{\min}$ ↑ 126 % lumefantrino $C_{\max}$ ↑ 65 % darunaviro AUC ↔ darunaviro $C_{\min}$ ↓ 13 %	Sustiprinto darunaviro kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinio turi būti vartojama atsargiai.

	darunaviro C_{max} ↔	
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas Rifapentinas	Netirta. Rifapentinas ir rifampicinas yra stiprūs CYP3A induktoriai ir yra parodyta, kad labai sumažina kitų proteazės inhibitorių koncentracijas, dėl to gali būti nepakankamas antivirusinis poveikis ir pasireikšti atsparumas (CYP450 izofermentų indukcija). Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis kitų proteazės inhibitorių, vartojamų kartu su maža ritonaviro doze, dozėmis, vartojant rifampiciną daug dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.	Nerekomenduojama vartoti rifapentino ir sustiprinto darunaviro derinio. Rifampicino vartojimas kartu su sustiprintu darunaviru yra draudžiamas.
Rifabutinas 150 mg vieną kartą kas antrą dieną	rifabutino AUC** ↑ 55 % rifabutino C_{min}** ↑ NN rifabutino C_{max}** ↔ darunaviro AUC ↑ 53 % darunaviro C_{min} ↑ 68 % darunaviro C_{max} ↑ 39 % ** rifabutino veikliosios frakcijos visuma (pirminis vaistinis preparatas + 25-O-deacetilmetabolitas) Sąveikos tyrimas parodė, kad rifabutino paros sisteminė ekspozicija, vartojant po 300 mg vieną kartą per parą arba po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą kartu su darunaviru, skiriamu kartu su maža ritonaviro doze (500/100 mg du kartus per parą), buvo panaši, o aktyvaus metabolito 25-O-deacetilrifabutino paros ekspozicija padidėjo maždaug 10 kartų. Be to, visos veikliosios rifabutino frakcijos AUC (pirminis vaistinis preparatas + 25-O-deacetilmetabolitas) padidėjo 1,6 karto, o C_{max} liko panaši. Trūksta duomenų apie palyginimą su standartine 150 mg doze, vartojama vieną kartą per parą. (Rifabutinas indukuoja CYP3A4 ir yra CYP3A4 izofermento substratas) Vartojant darunaviro, skiriamo su 100 mg ritonaviro, kartu su rifabutinu (150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą), nustatytas sisteminės darunaviro ekspozicijos padidėjimas.	Pacientams, kurie gydomi rifabutino ir darunaviru, skiriamu kartu su ritonaviru, deriniu, įprastą 300 mg rifabutino paros dozę reikia sumažinti 75 % (t. y. vartoti po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą) ir atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dėl saugumo rifabutino dozę reikia apgalvotai skirti dar rečiau ir (arba) atidžiai stebėti rifabutino koncentraciją. Reikia atsižvelgti į oficialias ŽIV užsikrėtusių pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas. Remiantis darunaviro, skiriamo kartu su ritonaviru, saugumo apibūdinimu, šis darunaviro ekspozicijos padidėjimas vartojant rifabutino nerodo, kad būtina keisti darunaviro, skiriamo kartu su ritonaviru, dozes. Remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, šis dozės sumažinimas 75 % tinka ir pacientams, kurie vartoja kitokias nei 300 mg per parą rifabutino dozes.
PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Lazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras didina šių antinavikinių vaistinių preparatų koncentracijas (dėl CYP3A slopinimo).	Šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti dėl vartojimo kartu su sustiprintu darunaviru, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šių vaistinių preparatų vartojimu, rizika. Vartoti šių antinavikinių vaistinių preparatų kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai.
Everolimuzas Irinoteksanas		Vartoti everolimuzo ar irinotekano kartu su sustiprintu darunaviru

		nerekomenduojama.
ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI / NEUROLEPTIKAI		
Kvetiapinas	Netirta. Tikėtina, kad darunaviras padidina šio antipsichozinio vaistinio preparato koncentracijas (dėl CYP3A slopinimo)	Sustiprinto darunaviro vartoti kartu su kvetiapinu yra draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas Lurazidonas Pimozidas Sertindolas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių antipsichozinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A, CYP2D6 ir/arba P-gp slopinimo)	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali reikėti sumažinti šių vaistinių preparatų dozes. Sustiprinto darunaviro vartoti kartu su pimozidu arba sertindolu yra draudžiama.
β-ADRENORECEPTORIŲ BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras gali padidinti šių β-adrenoreceptorių blokatorių koncentracijas plazmoje (dėl CYP2D6 slopinimo)	Skiriant sustiprinto darunaviro kartu su β-adrenoreceptorių blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas. Turi būti apsvaistytas mažesnė β-adrenoreceptorių blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas darunaviras, gali padidinti kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir/arba CYP2D6 slopinimo)	Šių vaistinių preparatų vartojant kartu su sustiprintu darunaviru rekomenduojamas klinikinis gydymo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.
KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Flutikazonas: klinikinio tyrimo metu sveikiesiems savanoriams 7 paras vartojant 100 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, tuo tarpu kai tikrasis kortizolio kiekis sumažėjo maždaug 86 % (90 % PI 82-89 %). Flutikazoną inhaliuojant, galima tikėtis didesnių pokyčių. Pacientams, kurie vartojo ritonavirą ir inhaliavo arba į nosį vartojo flutikazoną, pasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro koncentracijai plazmoje nežinoma. Kiti kortikosteroidai: sąveika netirta. Šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, kai vartojama kartu su sustiprintu darunaviru, nes dėl to sumažėja kortizolio koncentracijos serume.	Kartu vartojant sustiprintą darunavirą ir kortikosteroidus, kurie yra metabolizuojami CYP3A (visais vartojimo būdais), gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio išsivystymo rizika, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima nauda pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono vartojimas turi būti apsvaistytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (vartojamas sisteminiu būdu)	Netirta. Tikėtina, kad deksametazonas didina darunaviro koncentracijas plazmoje (dėl CYP3A indukcijos)	Sisteminio būdu vartoti deksametazoną kartu su sustiprintu darunaviru reikia atsargiai.

ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentananas	Netirta. Bozentano vartojant kartu su sustiprintu darunaviru plazmoje gali padidėti bozentano koncentracijos. Tikėtina, kad bozentanas sumažina darunaviro ir (arba) jo farmakologinių stiprintojų koncentracijas plazmoje (dėl CYP3A slopinimo). Tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su sustiprintu darunaviru reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną.
HEPATITO C VIRUSŲ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
NS3-4A proteazės inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	Netirta. Bozentaną vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, bozentano koncentracijos plazmoje gali padidėti. Tikėtina, kad bozentanas gali sumažinti darunaviro ir (arba) jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas darunaviras gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas).	Nėra rekomenduojama skirti sustiprinto darunaviro kartu su glekapreviru / pibrentasviru.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtina, kad jonažolės mažins darunaviro ar jo farmakologinių stiprintojų koncentracijas plazmoje (dėl CYP450 indukcijos)	Sustiprinto darunaviro negalima vartoti kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolių preparatų, jų vartojimą reikia nutraukti ir, jeigu įmanoma, patikrinti virusų lygius. Nutraukus jonažolių preparatų vartojimą, darunaviro (taip pat ir ritonaviro) ekspozicija gali padidėti. Toks indukuojantis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai 2 savaites po gydymo jonažolių preparatais pabaigos.
HMG KO-1 REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas	Netirta. Tikėtina, kad vartojant kartu su sustiprintu darunaviru gali labai padidėti lovastatino ir simvastatino koncentracijos plazmoje. (dėl CYP3A slopinimo)	Dėl lovastatino ir simvastatino koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Taigi sustiprinto darunaviro vartoti kartu su lovastatinu ir simvastatinu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg kartą per parą	atorvastatino AUC ↑ 3-4 kartus atorvastatino C _{min} ↑ ≈5,5-10 kartų atorvastatino C _{max} ↑ ≈2 kartus #darunaviro/ritonaviro	Jeigu gydymas atorvastatinu kartu su sustiprintu darunaviru yra pageidautinas, rekomenduojama iš pradžių skirti 10 mg atorvastatino dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, atorvastatino dozę galima laipsniškai didinti.
Pravastatinas	pravastatino AUC ↑ 81 % [¶]	Jeigu reikia gydyti pravastatinu

40 mg vienkartinė dozė	pravastatino C_{min} NN pravastatino C_{max} ↑ 63 % Nedidelei daliai tiriamųjų šis rodiklis padidėjo iki 5 kartų	kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą pravastatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint saugumą.
Rozuvastatinas 10 mg kartą per parą	rozuvasatino AUC ↑ 48 % rozuvasatino C_{max} ↑ 144 % remiantis paskelbtais duomenimis su darunaviru/ritonaviru	Jeigu reikia gydyti rozuvasatinu kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą rozuvasatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint saugumą.
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas sustiprintas darunaviras padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių)
H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Ranitidinas 150 mg su kartus per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C_{min} ↔ #darunaviro C_{max} ↔	Sustiprinto darunaviro galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozės.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas Everolimuzas	Netirta. Kartu su sustiprintu darunaviru vartojamų šių imunosupresantų ekspozicijos padidės. (dėl CYP3A slopinimo)	Vartojant kartu, rekomenduojamas imunosupresinių vaistinių preparatų gydomojo poveikio stebėjimas. Vartoti everolimuzo su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Netirta. Salmeterolio vartojant kartu su sustiprintu darunaviru plazmoje gali padidėti salmeterolio koncentracijos.	Salmeterolio vartoti kartu su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama. Vartojant tokio derinio, gali padidėti salmeterolio kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIOIDŲ GYDYMAS		
Metadonas Individualios dozės nuo 55 mg iki 150 mg vieną kartą per parą	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C_{min} ↓ 15 % R(-) metadono C_{max} ↓ 24 %	Pradėjus vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, metadono dozę keisti nebūtina. Vis dėlto vartojant kartu ilgą laiką, gali būti reikalingas metadono dozės priderinimas. Taigi rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali reikėti koreguoti palaikomąjį gydymą.
Buprenorfinas/ naloksonas 8/2 mg – 16/4 mg vieną kartą per parą	buprenorfino AUC ↓ 11 % buprenorfino C_{min} ↔ buprenorfino C_{max} ↓ 8 % norbuprenorfino AUC ↑ 46 % norbuprenorfino C_{min} ↑ 71 % norbuprenorfino C_{max} ↑ 36 % naloksono AUC ↔ naloksono C_{min} NN naloksono C_{max} ↔	Klinikinė norbuprenorfino farmakokinetinių rodmenų padidėjimo reikšmė nenustatyta. Buprenorfino, vartojamo kartu su sustiprintu darunaviru, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia opijaus preparatų toksinio poveikio požymių.

Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Reminatis teoriniais svarstymais, sustiprintas darunaviras gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klininis stebėjimas, šiuos analgetikus vartojant kartu su sustiprintu darunaviru.
KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą)	Netirta su darunaviru ritonaviru	Kai darunaviras vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klininis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos.
Etinilestradiolis Noretindronas 35 µg/ 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC ↓ 44 % ^β etinilestradiolio C _{min} ↓ 62 % ^β etinilestradiolio C _{max} ↓ 32 % ^β noretindrono AUC ↓ 14 % ^β noretindrono C _{min} ↓ 30 % ^β noretindrono C _{max} ↔ ^β ^β su darunaviru/ritonaviru	Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su sustiprintu darunaviru rekomenduojama taikyti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegolas	Netirta.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su naloksegolu yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimo duomenimis ²⁶ , pavartojus vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę arba vienkartinę 25 mg sildenafilio dozę kartu su darunaviru, skiriamu kartu su maža ritonaviro doze, sisteminė sildenafilio ekspozicija buvo lyginama.	Vartoti avanafilio kartu su sustiprintu darunaviru yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus kitus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su sustiprintu Darunavirą reikia atsargiai. Jeigu sildenafilio, vardenafilio arba tadalafilio reikia vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Netirta. Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti sildenafilio arba tadalafilio vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, plazmoje gali padidėti sildenafilio arba tadalafilio koncentracijos. (dėl CYP3A slopinimo)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su sustiprintu darunaviru, nenustatyta. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl sustiprinto darunaviro vartoti kartu su plautinei arterinei

		hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadafafilį vartoti kartu su sustiprintu darunaviru nerekomenduojama.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas 20 mg kartą per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Sustiprinto darunaviro galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (vartojamas parenteriniu būdu) Zoldipemas Midazolamas(geriamasis) Tiazolamas	Netirta. Raminamieji/migdomieji vaistiniai preparatai yra ekstensyviai metabolizuojami CYP3A. Vartojimas kartu su sustiprintu darunaviru gali reikšmingai padidinti minėtų vaistinių preparatų koncentracijas. Duomenys apie parenteriniu būdu vartojamo midazolamo skyrimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais rodo, kad midazolamo kiekis plazmoje gali būti 3-4 kartus didesnis.	Rekomenduojamas klininis stebėjimas, kai sustiprintas darunaviras vartojamas kartu su šiais raminamaisiais /migdomaisiais vaistinėmis preparatais ir turi būti apsvarstytas mažiausias raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozės skyrimas. Jeigu parenteriniu būdu vartojamo midazolamo ir sustiprinto darunaviro vartojama kartu, tai turi būti atliekama intensyvosios pagalbos ar panašiamo skyriuje, kur galimas intensyvus klininis stebėjimas ir yra reikiamos medicininės priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsios sedacijos atveju. Darunaviro su mažomis ritonaviro vartojimas kartu su triazolamu arba geriamuoju midazolamu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)
PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS		
Dapoksetinas	Netirta.	Sustiprinto darunaviro vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.
UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

Tyrimai atlikti su mažesne nei rekomenduojama darunaviro doze arba su kitokiu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“).

† Darunaviro, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro, ir bet kokių kitų PI (pvz., (fos)amprenaviru ir tipranaviru) veiksmingumo ir saugumo tyrimų su ŽIV pacientais neatlikta. Atsižvelgiant į šiuolaikines gydymo rekomendacijas, gydyti dviem proteazės inhibitoriais paprastai nerekomenduojama.

‡ Tyrimai atlikti su tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg kartą per parą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, kai sprendžiama dėl antiretrovirusinių medžiagų skyrimo nėščioms moterims gydyti nuo ŽIV infekcijos, tuo pačiu mažinant vertikalios ŽIV infekcijos perdavimo naujagimiui riziką, turi būti atsižvelgta į tyrimų su gyvūnais duomenis ir klinikinę patirtį, gydant nėščias moteris.

Pakankamų ir tinkamai kontroliuojamų darunavirų įtakos nėštumo baigtims tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumo eigai, embriono ir vaisiaus vystymuisi, jauniklių atsivedimui ir jų vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Darunavirą, skiriamo derinyje su maža ritonavirų doze, nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiama nauda pateisina galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar darunaviras išskiriamas į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išskiriamas į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksinį poveikį. Siekiant išvengti galimo ŽIV perdavimo ir nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, Darunavir Krka d.d. gydomoms moterims reikia nurodyti jokiomis aplinkybėmis nežindyti kūdikio.

Vaisingumas

Duomenų apie darunavirų poveikį žmonių vaisingumui nėra. Darunavirų vartojimas nedarė įtakos žiurkių poravimuisi ir vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Darunavirų derinys su ritonaviru gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems dozavimo režimais, kurių sudedamoji dalis yra darunaviras kartu su maža ritonavirų doze, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos (n=2613 anksčiau gydyti tiriamieji, kuriems buvo pradėtas gydymas darunavir/ritonavir 600/100 mg doze, vartojama du kartus per parą) metu 51,3 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Bendra vidutinė tiriamųjų gydymo trukmė buvo 95,3 savaitės. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir savanoriškais pranešimais, buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūminis inkstų nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, kepenų uždegimas ir karščiavimas.

Tyrimo 96-os savaitės analizės duomenimis, darunavir/ritonavir 800/100 mg dozės, vartojamos kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į darunavir/ritonavir 600/100 mg dozės, vartojamos du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasireiškė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Prie to privedė nestiprus pykinimo atvejai. Tyrimo 192-os savaitės analizės duomenimis, anksčiau negydytiems tiriamiesiems, kurių vidutinė gydymo darunavir/ritonavir 800/100 mg doze, vartojama vieną kartą per parą, trukmė buvo 162,5 savaitės, naujų saugumo duomenų buvo nenustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo

tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant darunavirą/ritonavirą klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Nedažnas	Paprastoji pūslelinė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	Trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Retas	Padidėjęs eozinofilų kiekis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, padidėjęs jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	
Nedažnas	Hipotirozė, skydliaukę stimuliuojančio hormono padaugėjimas kraujyje
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažnas	Cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija
Nedažnas	Podagra, anoreksija, apetito sumažėjimas, kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, hiperglikemija, atsparumas insulinui, didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas, apetito padidėjimas, polidipsija, laktato dehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas	Nemiga
Nedažnas	Depresija, orientacijos sutrikimas, nerimas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, košmarai, lytinio potraukio susilpnėjimas
Retas	Sumišimo būklė, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	Galvos skausmas, periferinė neuropatija, svaigulys
Nedažnas	Letargija, parestezija, hipestezija, skonio pojūčio išnykimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas, somnolencija
Retas	Apalpimas, traukuliai, skonio pojūčio sutrikimas, miego fazių ritmo sutrikimas
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažnas	Junginės hiperemija, akių sausumas
Retas	Regos sutrikimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažnas	<i>Vertigo (svaigimas)</i>
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Nedažnas	Miokardo infarktas, krūtinės angina, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas, tachikardija
Retas	Ūminis miokardo infarktas, sinusinė bradikardija, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažnas	Hipertenzija, staigus paraudimas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	

Nedažnas	Dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
Retas	Nosies varvėjimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas	Viduriavimas
Dažnas	Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, amilazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, dispepsija, pilvo įtempimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažnas	Pankreatitas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, aftinis stomatitas, žiaukčiojimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, lipazės suaktyvėjimas, raugėjimas, burnos dizestezija
Retas	Stomatitas, vėmimas krauju, lūpos uždegimas, lūpų sausumas, liežuvio apnašos
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažnas	Kepenų uždegimas, citolizinis kepenų uždegimas, kepenų steatozė, hepatomegalija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino padaugėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	Išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą), niežėjimas
Nedažnas	Angioneurozinė edema, generalizuotas išbėrimas, alerginis dermatitas, dilgėlinė, egzema, eritema, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, alopecija, spuogai, odos sausumas, nagų pigmentacija
Retas	DRESS, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, daugiaformė eritema, dermatitas, seborėjinis dermatitas, odos pažeida, nenormalus odos sausumas
Dažnis nežinomas	Toksinė epidermio nekrolizė, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas	Mialgija, osteonekrozė, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artralgija, galūnės skausmas, osteoporozė, kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
Retas	Skeleto raumenų sąstingis, artritas, sąnarių sąstingis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas	Ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, inkstų akmenligė, kreatinino padaugėjimas kraujyje, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, šlapinimasis naktį, dažnas šlapinimasis
Retas	Sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas	Erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas	Astenija, nuovargis

Nedažnas	Karščiavimas, krūtinės skausmas, periferinė edema, negalavimas, karščio pojūtis, dirglumas, skausmas
Retas	Drebulys, nenormalūs jutimai, odos ir gleivinės sausumas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau tęsiant dozavimą. Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, žr. 4.4 skyriuje esančius įspėjimus.

Klinikinių raltegraviro tyrimų su gydymą gavusiais pacientais programos metu buvo pastebėta, kad išbėrimas, nepriklausomai nuo jo priežasties, dažniau pasireiškėdavo taikant dozavimo režimą su darunaviru/ritonaviru ir raltegraviru, palyginus su dozavimo režimais su darunaviru/ritonaviru be raltegraviro, ar su raltegraviru be darunaviru/ritonaviro. Išbėrimo, kurį tyrėjai susiejo su vaistinio preparato vartojimu, dažnis buvo panašus. Pagal ekspoziciją koreguotas išbėrimo dažnis (dėl visų priežasčių) 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8, o su vaistinio preparato vartojimu susijusio išbėrimo dažnis 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3. Klinikinių tyrimų metu pasireiškęs išbėrimas buvo nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir dėl jo gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Antiretrovirusinio gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kuriems buvo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo toli pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėtas savaiminio kraujavimo atvejų padaugėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumo įvertinimas vaikams ir paaugliams remiasi trijų II fazės klinikinių tyrimų 48 savaitės saugumo duomenų analize. Buvo vertintos šios pacientų grupės (žr. 5.1 skyrių):

- 80 ŽIV-1 ARG negavusių užsikrėtusių 6-17 metų ir ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui vartojo darunaviro tablečių su maža ritonaviro doze du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais;
- 21 ARG gavę ŽIV-1 infekuoti vaikai ir paaugliai nuo 3 iki < 6 metų ir sveriantys nuo 10 kg iki < 20 kg (16 dalyvių svoris buvo nuo 15 kg iki < 20 kg), kurie gydymui vartojo darunaviro geriamosios suspensijos su maža ritonaviro doze du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais;

- 12 ARG negavusių ŽIV-1 užsikrėtusių 12-17 metų ir ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui vartojo darunaviro tablečių su maža ritonaviro doze vieną kartą per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. (žr. 5.1 skyrių).

Apskritai, saugumo apibūdinimas šiems vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų populiacijos.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurie užsikrėtę ne tik ŽIV, bet taip pat hepatito B ir/arba hepatito C virusu

Tarp 1968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg darunaviro vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatitu B ir (arba) hepatitu C. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo prieš gydymo pradžią ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie darunaviro, vartojamo derinyje su maža ritonaviro doze, ūminį perdozavimą žmonėms yra mažai. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3200 mg darunaviro geriamojo tirpalo ir iki 1600 mg darunaviro tablečių derinyje su ritonaviru dozėmis, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

Darunaviro perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Darunaviro perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant paciento gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą.

Kadangi labai daug darunaviro būna susijungusio su baltymu, vargu ar dializė būtų naudinga reikšmingam veikliosios medžiagos pašalinimui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE10.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (KD yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tokiu būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Darunaviras veikia ŽIV-1 laboratorines padermes ir klinikinius izoliatus bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelių linijose, žmogaus periferinio kraujo vienbranduolinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose / makrofaguose; jo vidutinės EC₅₀ reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras *in vitro* veikia daugelį ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės izoliatų – jo EC₅₀ reikšmės svyruoja nuo < 0,1 iki 4,3 nmol.

Šios EC₅₀ reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksiinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 µmol iki > 100 µmol.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš įprastinių ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunavirio koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol.

Šiomis sąlygomis selekcionuotų virusų, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene buvo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsirandančių virusų jautrumas darunavirui atrankos eksperimento metu negali būti paaiškinamas jų proteazės mutacijų atsiradimu.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavusiems pacientams jau taikytas ARG (*TITAN* tyrimas ir jungtinis *POWER* 1, 2 ir 3 bei *DUET* 1 ir 2 tyrimų duomenų analizė), duomenys parodė, kad virusologinis atsakas į darunavirą, vartojamą derinyje su maža ritonaviro doze, susilpnėjo, jeigu prieš pradedant gydymą buvo 3 ar daugiau ASM darunavirui (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) arba šių mutacijų atsirado gydymo metu.

Darunavirio pradinio EC₅₀ didėjimas kartais (FC) buvo susijęs su virusologinio atsako mažėjimu. Buvo nustatytos apatinė 10 ir viršutinė 40 klinikinės šio rodmens ribos. Buvo vertinama, kad izoliatai, kurių pradinis FC ≤ 10, yra jautrūs, izoliatų, kurių FC yra nuo 10 iki 40, jautrumas yra sumažėjęs, o izoliatai, kurių FC > 40, yra atsparūs (žr. klinikinių tyrimų duomenis).

Iš pacientų, vartojančių darunavirio/ritonaviro 600/100 mg dozę du kartus per parą, kuriems pasireiškė atkrytis dėl virusologinio atsako nepakankamumo, organizmo išskirti virusai, kurie prieš pradedant gydymą buvo jautrūs tipranavirui, didžiojoje daugumoje atveju išliko jautrūs tipranavirui ir po gydymo.

Mažiausiais atsparumo ŽIV išsivystymo dažnis nustatytas ARG negavusiems pacientams, kurie pirmą kartą gydyti darunaviru kartu su kitokiu ARG.

Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų atsiradimas ir jautrumo PI išnykimas virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS*, *ODIN* ir *TITAN* tyrimų vertinamosios baigties metu.

	ARTEMIS 92 savaitė	ODIN 48 savaitė		TITAN 48 savaitė
	800/100 mg darunavirio/ ritonaviro kartą per parą N=343	800/100 mg darunavirio/ ritonaviro kartą per parą N=294	600/100 mg darunavirio/ ritonaviro du kartus per parą N=296	600/100 mg darunavirio/ ritonaviro du kartus per parą N=298
Bendras virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė atkrytis	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Tiriamieji, kuriems niekada nepasireiškė infekcijos slopinimas	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties genotipai, kuriems atsirado mutacijos ^b , n/N				
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/43	1/60	0/42	6/28
PI ASM	4/43	7/60	4/42	10/28
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties fenotipai, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu, palyginti su pradiniu, n/N				
PI				

darunaviras	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviras	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanaviras	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviras	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviras	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviras	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviras	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, išskyrus TITAN (ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml).

^b IAS-JAV sąrašas.

Kryžminis atsparumas

Iš 3309 klinikinių izoliatų, atsparių amprenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui, ritonavirui, sakvinavirui ir (arba) tipranavirui, 90 % izoliatų FC darunavirui buvo mažesnis kaip 10; tai rodo, kad daugumai PI atsparūs virusai išlieka jautrūs darunavirui.

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais ARTEMIS tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems PI nepastebėta.

Klinikinių tyrimų rezultatai

Suaugę pacientai

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavusiems pacientams nebuvo taikytas ARG, duomenys nurodyti Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Darunaviro 600 mg dozės, vartojamos du kartus per parą derinyje su 100 mg ritonaviro doze, vartojama du kartus per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems buvo taikytas ARG

Darunaviro, vartojimo derinyje su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) veiksmingumo įrodymai yra pagrįsti III fazės TITAN klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavusiems pacientams jau buvo taikytas ARG, bet jie nebuvo vartoję lopinaviro, duomenimis, 96 savaitių, III fazės ODIN klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo taikytas ARG ir nebuvo DRV-ASM duomenimis ir 48 savaitės ir IIb fazės POWER 1 ir 2 tyrimų, kuriuose dalyvavusiems pacientams buvo taikytas ARG ir nustatytas didelis atsparumas PI, 96 savaitių duomenų analize.

TITAN yra atsitiktinių imčių kontroliuojamasis atviras III fazės darunaviro vartojimo kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) palyginamasis su lopinaviro/ritonaviro vartojimu (400/100 mg du kartus per parą) ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems pacientams, kuriems taikytas ARG, bet kurie lopinaviro nevartojo, tyrimas. Abiejų grupių pacientams buvo taikytas gydymas pagal optimizuotą pagrindinį režimą (OPR), pagal kurį vartojami bent 2 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai (NATI kartu su NNATI arba be NNATI).

Toliau esančioje lentelėje parodyti TITAN tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

TITAN			
Vertinamosios baigtys	600/100 mg darunaviro /ritonaviro du kartus per parą + OPR n=298	400/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą +OPR n=297	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokyti, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c NC=F.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą darunaviru/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi, procentais. Šiuos duomenis patvirtino *TITAN* tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė, pagal kurią 60,4 % pacientų darunaviro/ritonaviro grupėje ŽIV-1 RNR koncentracija 96-tą savaitę buvo < 50 kopijų/ml, palyginti su 55,2 % pacientų lopinaviro/ritonaviro grupėje [skirtumas: 5,2 %, 95 % PI (-2,8; 13,1)].

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems planiniai genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir patikros metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo palygintas su gydymu 600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaičių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejų grupių pacientams buvo taikytas pagrindinis gydymas pagal optimizuotą režimą (OPR) ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	800/100 mg darunaviro /ritonaviro vieną kartą per parą + OPR n=294	600/100 mg darunaviro /ritonaviro du kartus per parą + OPR n=296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų /ml) < 100000 ≥ 100000	77,6 % (198/255) 35,9 % (14/39)	75,2 % (194/265) 11,6 % (16/31)	4,4 % (-3,0; 11,9) -15,7 % (-39,2; 7,7)
kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /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)
kurių ŽIV-1 B tipo AE tipo C tipo Kito tipo ^c	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)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /L) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ir CRF06_CPX.

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR lygmuo buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą numatytų gydyti ir OP grupėse.

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, gydymas darunaviro/ritonaviro 800/100 mg doze, vartojama vieną kartą per parą neturi būti taikomas, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu

darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR yra ≥ 100000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

POWER 1 ir **POWER 2** yra atsitiktinių imčių kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai, kurių metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau daugiau kaip 1 kartą gydymas pagal režimą, kurio sudėtyje buvo PI, tapo neveiksmingas, gydymas darunaviru kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) buvo palygintas su kontrolinės grupės pacientų, kuriems buvo taikytas tyrėjo parinktas gydymo režimas su PI. Abiejų tyrimų metu buvo taikytas pagrindinis gydymas pagal OPR, kurį sudarė ne mažiau kaip 2 NATI su enfuvirtidu (ENF) ar be jo.

Toliau lentelėje pateikti 48 savaičių ir 96 savaičių gydymo veiksmingumo duomenys, gauti apibendrinus **POWER 1** ir **POWER 2** tyrimų rezultatus.

Jungtiniai POWER 1 and POWER 2 duomenys						
	48-ąją savaitę			96-ąją savaitę		
Baigtys	600/100 mg darunaviro /ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas	600/100 mg darunaviro /ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas
ŽIV RNA < 50 kopijų/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) ^c
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ($\times 10^6/L$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

^c 95 % pasikliautinis intervalas.

96 savaičių trukmės gydymo POWER klinikiniuose tyrimuose duomenų analizės rezultatai įrodė ilgalaikį antiretrovirusinį veiksmingumą ir palankų poveikį imuninei sistemai.

Iš 59 pacientų, kurių atsakas po 48 savaičių gydymo pasireiškė pilnu ŽIV slopinimu (< 50 kopijų/ml), 47 pacientams (80 % pacientų, kuriems pasireiškė atsakas 48-tą savaitę) toks gydymo veiksmingumas išliko ir po 96 savaičių gydymo.

Pradinis genotipas ar fenotipas ir virusologinė baigtis

Prieš tyrimą buvęs genotipas ir darunaviro FC (jautrumo poslinkis, palyginti su standartu) pasirodė esąs virusologinių baigčių prognostinis veiksnys.

Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškė atsakas (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml 24-tą savaitę) į gydymą darunaviru, vartojamu kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), pagal prieš pradedant gydymą buvusį genotipą ^a, prieš gydymą buvusį darunaviro FC, ir gydymą enfuvirtidu (ENF): pagal POWER ir DUET tyrimuose taikyto gydymo analizę.

	Prieš pradedant gydymą buvusių mutacijų skaičius ^a				Prieš pradedant gydymą buvusį DRV FC ^b			
Atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml 24-tą savaitę) %, n/N	Visos kitimo sritys	0-2	3	≥ 4	Visos kitimo sritys	≤ 10	10-40	> 40
Visi pacientai	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pacientai, kurie								

nevartoję/ne gydędę ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacientai, kurie nevartędę ENF ^d	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 Mutacijų, kurios pagal sąrašą susijusios su atsako į gydymą darunaviru/ritonaviru sumažėjimu (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ar M, T74P, L76V, I84V ar L89V), skaičius.

^b EC₅₀ pokytis kartais.

^c "Pacientai, kurie nevartoję/ne gydędę ENF" yra tie pacientai, kuriems nereikėjo vartoti ENF arba kurie vartojo ENF, bet ne pirmą kartą.

^d "Pacientai, kurie nevartędę ENF" yra tie pacientai, kurie vartojo ENF pirmą kartą.

Vaikų populiacija

Apie Klinikinių tyrimų rezultatai vaikams ir paaugliams nuo 12 iki 17 metų pacientams, kuriems ARG netaikytas, nurodyti Darunavir Krka d.d. 400 mg ir 800 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems taikytas ARG (nuo 6 iki < 18 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 20 kilogramų)

DELPHI yra atviras II fazės darunavir, vartojamo kartu su maža ritonavir doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 80 ARG gavusių ŽIV-1 užsikrėtusių 6-17 metų pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 20 kg. Šie pacientai buvo gydyti darunavir/ritonavir deriniu, vartojamu du kartus per parą, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais (dozavimo, atsižvelgiant į kūno svorį, rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje). Buvo vertinama, kad virusologinis atsakas pasireiškė, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti su kiekiu prieš pradedant tyrimą.

Tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo rizika nutraukti gydymą dėl ritonavir geriamojo tirpalo netoleravimo (pvz., dėl blogo skonio), buvo leista vietoj jo vartoti kapsulių. Iš 44 pacientų, vartojusių ritonavir geriamojo tirpalo, 27 pradėjo vartoti 100 mg kapsulių ir viršijo ritonavir dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, be pastebimų saugumo pokyčių.

DELPHI	
Baigtys 48-tą savaitę	Darunaviras/ritonaviras N=80
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	147

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

Remiantis TLOVR nevirusologinės nesėkmės patikslintu algoritmu, virusologinę nesėkmę patyrė 24 (30,0 %) pacientai iš jų 17 (21,3 %) pacientų buvo rikošeto efektas, o 7 (8,8 %) pacientai nereagavo į gydymą.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems taikytas ARG (nuo 3 iki < 6 metų)

Darunavir/ritonavir, vartojamo du kartus per parą, derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas ARG gavusiems ŽIV-1 infekuotiems vaikams ir paaugliams (21 tiriamajam), kurių amžius buvo nuo 3 iki < 6 metų, o svoris nuo 10 kg iki < 20 kg, buvo ištirti atvira II fazės klinikiniame tyrime

ARIEL. Pacientai buvo gydyti pagal kūno masę apskaičiuota doze pagal dozavimo du kartus per parą režimą: pacientai, kurių kūno masė yra nuo 10 kg iki < 15 kg, vartojo 25/3 mg/kg darunavir/ritonavir dozę du kartus per parą, o pacientai, kurių kūno masė yra nuo 15 kg iki < 20 kg, vartojo 375/50 mg darunavir/ritonavir dozę du kartus per parą. 48 savaitę darunavir/ritonavir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais gydomiems 16 pediatriinių pacientų, kurių svoris nuo 15 kg iki < 20 kg, ir 5 vaikams ir paaugliams, kurių svoris nuo 10 kg iki < 15 kg, buvo įvertintas virusologinis atsakas, apibrėžtas kaip pacientų dalis, kuriems patvirtintas viruso kiekis plazmoje buvo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (žr. 4.2 skyrių dėl rekomendacijų dozavimui pagal kūno svorį).

Baigtys 48-tą savaitę	Darunaviras/ritonaviras	
	Nuo 10 kg iki < 15 kg n=5	Nuo 15 kg iki < 20 kg n=16
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4 ⁺ procentinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	4	4
CD4 ⁺ procentinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	16	241

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b NC=F

Turimi veiksmingumo duomenys vaikams ir paaugliams, kurių svoris mažesnis nei 15 kg, yra riboti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Darunaviro/ritonaviro (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą) derinio vartojimas kartu taikant pagrindinio gydymo režimą buvo įvertintas klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 36 nėščios moterys (po 18 kiekvienoje grupėje) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais ir pogimdyminiu laikotarpiu. Virusų slopinimo atsakas išsilaikė per visą tiriamąjį laikotarpį abiejose grupėse. Dvidešimt devynių (31) tiriamųjų, kurioms gimdymo metu buvo tęsiamas antiretrovirusinis gydymas, kūdikiams nebuvo nustatyta kūdikių užkrėtimo nuo motinos atvejų. Naujų kliniškai reikšmingų saugumo duomenų, palyginti su jau žinomais darunaviro/ritonaviro vartojimo saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenimis, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Darunaviro, vartojamo su ritonaviru, farmakokinetinės savybės įvertintos, tiriant sveikus suaugusius savanorius ir ŽIV-1 infekuotus pacientus. Darunaviro ekspozicija ŽIV-1 infekuotų pacientų organizme buvo didesnė negu sveikų asmenų. Darunaviro ekspozicijos padidėjimą ŽIV-1 infekuotų pacientų organizme, palyginti su sveikų asmenų, galima paaiškinti didesne alfa-1 rūgščiojo glikoproteino (ARG) koncentracija ŽIV-1 infekuotų pacientų plazmoje, dėl to daugiau darunaviro jungiasi su plazmos ARG, taigi susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija plazmoje.

Darunavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina CYP3A, tuo būdu labai didindamas darunaviro koncentracijas plazmoje.

Absorbcija

Išgertas darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant nedidelę ritonaviro dozę, paprastai atsiranda po 2,5-4,0 valandų.

Išgertos vienkartinės vieno darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %, o išgertos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Bendras farmakokinetinis stiprinimas ritonaviru yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija išgėrus vieną 600 mg darunaviro dozę kartu 100 mg ritonaviro doze, vartojama du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant darunaviro nevalgius, kartu su maža ritonaviro doze, santykinis jo biologinis prieinamumas yra 30 % mažesnis negu vartojant pavalgį. Taigi darunaviro tablečių reikia vartoti kartu su ritonaviru valgio metu. Maisto rūšis darunaviro ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Maždaug 95 % darunaviro suriša plazmos baltymas, daugiausia plazmos alfa-1 rūgštusis glikoproteinas.

Suleisto į veną vieno darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 2 kartus per parą po 100 mg ritonaviro.

Biotransformacija

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ¹⁴C-darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžioji dalis plazmos radioaktyvumo po darunaviro ir ritonaviro vienkartinės 400/100 mg dozės buvo susijusi su pradine veikliąja medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visi jie laukinio tipo ŽIV veikė bent 10 kartų silpniau negu darunaviras.

Eliminacija

Po ¹⁴C-darunaviro ir ritonaviro 400/100 mg dozės pavartojimo apie 79,5 % šios dozės buvo aptikta išmatose ir 13,9 % šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas truko apie 15 valandų.

Į veną suleisto vieno darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 74 anksčiau gydytų 6-17 metų amžiaus bei ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad vartojant pagal kūno svorį apskaičiuotas darunaviro ir ritonaviro dozes, darunaviro ekspozicija būna panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozes du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 14 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų amžiaus bei nuo 15 kg iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys parodė, kad, darunavirą dozuoiant pagal kūno svorį jo ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, 12 nuo 12 iki < 18 metų bei ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kuriems anksčiau netaikytas ARG, organizme farmakokinetikos duomenys rodo, kad, vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą. Todėl pirmiau gydytiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg ir neturintiems su mutacijomis (DRV-ASM)* susijusio atsparumo darunavirui, kurių plazmoje yra < 100000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$, gali būti taikomas toks pat dozavimas kartą per parą dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 10 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų bei mažiausiai nuo 14 iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal svorį paskirtas dozes, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Be to, darunaviro ekspozicijos farmakokinetinio modeliavimo ir simuliacijos vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki < 18 metų organizme tyrimai patvirtino, kad darunaviro ekspozicijos yra tokios pat, kokios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, ir leido nustatyti darunaviro/ritonaviro dozavimo režimą, atsižvelgiant į kūno masę, vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 15 kg, kuriems nebuvo, arba buvo taikytas ARG, nenustačius DRV-ASM* ir kurių ŽIV-1 RNR plazmoje yra < 100000 kopijų/ml bei CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/L$ (žr. 4.2 skyrių).

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

Senyvi pacientai

ŽIV infekuotų pacientų populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (tirta 12 $\geq$ 65 metų ŽIV infekuotų

pacientų) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra labai riboti.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyru. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Sutrikusi inkstų funkcija

¹⁴C-darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviro apykaita pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme netirta, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų pacientų inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30–60 ml/min., n=20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant darunaviro ir ritonaviro (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunaviro koncentracijos plazmoje rodmenys pacientų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodmenis, tačiau nesurišto darunaviro koncentracijos plazmoje rodmenys pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl darunaviro reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunaviro farmakokinetikai neištirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji darunaviro ir ritonaviro ekspozicija nėštumo metu vartojant darunaviro/ritonaviro 600/100 mg dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo režimą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant darunaviro/ritonaviro 600/100 mg dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo režimą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidurkis ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=12) ^a	Trečiasis nėštumo trimestras (n=12)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12 val} , ng.val/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

n=11, įvertinat AUC_{12 val}.

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo režimą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu

Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidurkis ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=17)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=15)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24 val} , ng.val/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241

C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141
-------------------	------------	------------	-------------

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo darunavirą/ritonavirą 600/100 mg dozę du kartus per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 28 %, 26 % ir 26 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 18 %, 16 % mažesni ir 2 % didesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo darunavirą/ritonavirą 800/100 mg dozę vieną kartą per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 33 %, 31 % ir 30 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 29 %, 32 % ir 50 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunavirą toksikologiniai tyrimai, kurių metu šios vienos veikliosios medžiagos ekspozicija buvo artima klinicinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunavirą ir ritonavirą derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunavirą poveikis buvo nedidelis. Grauzikų organizme organai taikiniai buvo kraujodara sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio didesnio toksinio poveikio ar organų taikinių nenustatyta, esant ne didesnėms ekspozicijoms už klinikinę ekspoziciją, kuri buvo gydomam rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuoja jį iki 100 mg/kg kūno svorio per parą ir esant mažesnei ekspozicijai ($AUC - 0,5$ karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydomam žmonės kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino atsivėstų jauniklių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai uždelsė akių ir ausų atsivėrimą. Darunavirą derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo parą į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir mažino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vienas darunaviras, nei jo derinys su ritonaviru neveikė po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios iki 23 - 26 parų laikotarpiu gaudavo darunavirą, buvo pastebėtas didesnis krintamumas, kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 amžiaus paros jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusioms žiurkėms, o po 23 parų amžiaus ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 amžiaus parą vienkartinę 1000 mg/kg kūno svorio dozę ar nuo 23 iki 50 amžiaus paros kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių krintamumo, susijusio su veikliosios medžiagos vartojimu, nepastebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, koks hematoencefalinio barjero ir kepenų fermentų vystymosi greitis žmogui, darunavirą kartu su maža ritonavirą doze jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunaviro kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant veikliąją medžiagą pelėms ir žiurkėms per skrandžio zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozės. Abiejų rūšių patinams ir patelėms pastebėtas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų padažnėjimas. Žiurkių patinams pastebėta skydliaukės folikulinių adenomų. Darunaviro skyrimas nesukėlė statistiškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad graužikams pastebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų padažnėjimo klinikinė reikšmė žmogui yra nedidelė. Skiriant kartotines darunaviro dozes žiurkėms, nustatyta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) didino polinkį skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias dozes, sisteminės darunaviro ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas gydomasias vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelėms ir 0,7-1,0 žiurkėms.

2 metus skiriant darunaviro tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo nustatyta inkstų pakitimų pelėms (nefroze) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames grįžtamos mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių mėginių mutageninio ar genotoksinio darunaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Hidroksipropilceliuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas)

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė:

Polivinilo alkoholis

Makrogolis

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po pirmojo atidarymo: 3 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas, užkimštas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

- 30 tablečių: 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių
- 60 tablečių: 2 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių
- 90 tablečių: 3 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių
- 180 tablečių: 6 buteliukai, kuriuose yra po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (141)

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/005

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/006

90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/007

180 plėvele dengtų tablečių: EU/1/17/1248/008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. sausio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pateikalus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Nebereģistruotas vaistinis preparāts

III PRIEDAS

ŽENKLINĪMAS IR PAKUOTĒS LAPELĪS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/002 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/003 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/004 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}
Serijs {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/002 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/003 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/004 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}
Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/005 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/006 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/007 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/008 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}
Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/005 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/006 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/007 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/008 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}
Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/009 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1248/010 90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}
Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės

darunaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM/mm}

Tinka iki {MMMM/mm}

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo: 3 mėnesiai.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1248/009 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/17/1248/010 90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

Serija {numeris}

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Nebereģistruotas vaistinis preparats

B. PAKUOTĒS LAPĒLIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės
darunaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Darunavir Krka d.d. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Darunavir Krka d.d.
3. Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Darunavir Krka d.d.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Darunavir Krka d.d. ir kam jis vartojamas

Kas yra Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. Darunavir Krka d.d. yra antiretrovirusinis vaistas, vartojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vaistų, vadinamų proteazės inhibitoriais, grupei. Darunavir Krka d.d. veikia mažindamas ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų išsivystymo riziką.

Kam jis vartojamas?

Darunavir Krka d.d. 400 ir 800 mg tabletės yra vartojamas ŽIV užsikrėtusiems suaugusiems ir vaikams (3 metų bei vyresniems, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kg) gydyti ir:

- kurie antiretrovirusinių vaistų anksčiau nevartojo;
- tam tikriems pacientams, kurie jau yra vartoję antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų gydytojas).

Darunavir Krka d.d. būtina vartoti kartu su maža kobicistato arba ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** veikliajai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu **sergate sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti tam tikrus papildomus tyrimus.

Nevartokite Darunavir Krka d.d. kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto paskirtis
<i>Avanafilis</i>	Erekcijos sutrikimams gydyti
<i>Astemizolas ar terfenadinas</i>	Alergijos simptomams gydyti
<i>Triazolamas ir geriamasis (per burną vartojamas) midazolamas</i>	Užmigimui palengvinti ir (arba) nerimui slopinti
<i>Cisapridas</i>	Tam tikroms skrandžio ligoms gydyti
<i>Kolchicinas</i> (jeigu Jums yra inkstų ir [arba] kepenų veiklos sutrikimų)	Podagrai gydyti arba šeiminei Viduržemio jūros karštinei
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Psichikos sutrikimams gydyti
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas</i>	Migrenos tipo galvos skausmui gydyti
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Tam tikriems širdies sutrikimams, pavyzdžiui, nenormaliam širdies plakimui, gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Cholesterolio lygiams mažinti
<i>Rifampicinas</i>	Tam tikroms infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti
<i>Alfuzozinas</i>	Prostatos padidėjimui gydyti
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti
<i>Dabigatranas, tikagreloras</i>	Kraujo kreštelio sukibimui stabdyti gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite Darunavir Krka d.d. kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Darunavir Krka d.d..

Darunavir Krka d.d. neįšgydo ŽIV infekcijos. Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad išvengti kitų žmonių užkrėtimo.

Žmonės, vartojantys Darunavir Krka d.d., vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Darunavir Krka d.d. vartojantiems žmonėms gali pasireikšti odos išbėrimas. Nedažniais atvejais išbėrimas gali būti sunkus arba kelti pavojų gyvybei. Jeigu atsirado odos išbėrimas, kreipkitės į savo gydytoją.

Darunavir Krka d.d. ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems pacientams išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems pacientams.

Papasakokite savo gydytojui apie savo būklę **PRIEŠ** pradedant gydymą ir **GYDymo METU**

Įsitikinkite, kad patikrinote toliau išvardytus dalykus ir pasakykite savo gydytojui, jeigu bet kuris iš jų tinka Jums.

- Pasakykite gydytojui, jeigu yra buvę **problemų dėl kepenų**, įskaitant hepatitą B ar C. Prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti Darunavir Krka d.d., gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.

- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. Darunavir Krka d.d. gali didinti cukraus lygius kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokių **infekcijos simptomų** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimą ir karščiavimą). Kartais netrukus po to, kai pradėdama gydyti nuo progresavusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų nuo ŽIV infekcijos, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojančioms sveikoms kūno audiniams). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitacijas, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra **hemofilija**. Darunavir Krka d.d. gali didinti kraujavimo riziką.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams, vartojamiems tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokių **problemų dėl kaulų ir raumenų**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas tarp kitų gali būti tam tikrais rizikos faktoriais šiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems

Darunavir Krka d.d. vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite vartoti Darunavir Krka d.d.

Vaikams ir paaugliams

Darunavir Krka d.d. 400 ar 800 mg tabletės netinka vaikams, kurie yra jaunesni kaip 3 metų amžiaus ar sveria mažiau kaip 40 kilogramų.

Kiti vaistai ir Darunavir Krka d.d.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių negalima **vartoti derinyje** su Darunavir Krka d.d.. Jie yra išvardyti aukščiau esančioje pastraipoje „Nevartokite Darunavir Krka d.d. su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų Darunavir Krka d.d. galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti Darunavir Krka d.d. ir kobicistato arba ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) su visais PI neiširta, todėl minėto derinio draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Gali būti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurių gali būti vartojama kartu.

Darunavir Krka d.d. poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurio nors iš toliau išvardytų vaistų.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalio*, *fenitoino* (prieepuolių prevencijai);
- *deksametazono* (kortikosteroido);
- *efavirenzo* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentino*, *rifabutino* (vaistų kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinaviro* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate Darunavir Krka d.d., gali pakisti kitų vaistų poveikis.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- *amlodipino, diltiazemo, dizopiramido, karvedilolio, felodipino, flekainido, lidokaino, metoprololio, meksiletino, nifedipino, nikardipino, propafenono, timololio, verapamilio* (vaistų nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabano, edoksabono, rivaroksabano, varfarino, klopido, gregelio* (vaisto, mažinančio kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis; Jūsų gydytojui gali reikėti patikrinti Jūsų kraują;
- hormoninių kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir vaistų pakeičiamajam hormonų gydymui. Darunavir Krka d.d. gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama taikyti nehormoninės kontracepcijos metodus;
- *etinilestradiolį/drospironą*. Darunavir Krka d.d. gali didinti drospirono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatino, pravastatino, rozuvastatino* (vaistų cholesterolio lygiams mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo rizika. Jūsų gydytojas nustatys, kuris cholesterolio mažinimo būdas Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromicino* (antibiotiko);
- *ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo* (vaistų, slopinančių sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis. Jūsų gydytojui gali reikėti atlikti kai kuriuos papildomus tyrimus;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijai, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ligoms ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškų kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistų, kuriais gydoma priklausomybė nuo opioidų preparatų);
- *salmeterolio* (vaisto astmai gydyti);
- *artemetero ir lumefantrino* (vaistų demjio maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekano, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistų vėžiui gydyti);
- *sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio* (vaistų erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekapreviro / pibrentasviro* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodino, solifenazino* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant jų kartu, gali kisti jų arba Darunavir Krka d.d. gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- *alfentanilį* (injekcinio stipriai ir trumpai veikiančio nuskausminamojo vaisto, vartojamo chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaisto nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromicino* (antibiotiko);
- *vorikonazolo, izavikonazolo, flukonazolo, pozakonazolo, klotrimazolo* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutino* (vaisto nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilio, vardenafilio, tadalafilio* (vaistų nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptilino, dezipramino, imipramino, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono* (vaistų depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroko* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadono* (priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- *karbamazepino, klonazepamo* (prieepuolių prevencijai ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchicino* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštinei gydyti);
- *bozentano* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);

- *buspirono, klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, vartojamo kaip injekcija midazolamo, zoldipemo* (raminamųjų vaistų);
- *perfenazino, risperidono, tioridazino* (psichinėms būklėms gydyti);
- *metformino* (II tipo diabetui gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kurių vartojate.

Darunavir Krka d.d. vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, nedelsdama pasakykite gydytojui. Darunavir Krka d.d. su ritonaviru nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo ar žindymo laikotarpiu moterims darunavir su kobicistatu vartoti negalima.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuota motina nežindyti kūdikių, nes yra galimybė, kad kūdikis užsikrės ŽIV per Jūsų pieną, be to, nėra žinoma apie vaisto poveikį Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus Darunavir Krka d.d., jaučiatės apsvaigęs.

3. Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Net jei pasijutote geriau, nepasitarę su savo gydytoju, nenustokite vartoti Darunavir Krka d.d. ir kobicistato arba ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozę, vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Darunavir Krka d.d. 400 ir 800 mg tabletės yra vartojamos tik 800 mg dozei, vartojamai pagal dozavimo režimą vieną kartą per parą, suformuoti.

Šis vaistas yra prieinamas tik plevėle dengtomis tabletėmis, todėl netinka pacientams, kurie negali nuryti nepažeistų tablečių, pavyzdžiui, mažiems vaikams. Šiems pacientams reikia patikrinti, ar yra tinkamesnių darunavir turinčių vaistų.

Dozė suaugusiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų gydytojas)

Įprasta Darunavir Krka d.d. dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kurių sudėtyje yra 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.) vartojama vieną kartą per parą.

Turite vartoti Darunavir Krka d.d. kiekvieną dieną visada kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro doze ir maistu. Darunavir Krka d.d. negali veikti tinkamai, jeigu vartojamas be kobicistato arba ritonaviro ir maisto. 30 minučių prieš Darunavir Krka d.d. ir kobicistato arba ritonaviro vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti Darunavir Krka d.d. ir kobicistato arba ritonaviro.

Instrukcijos suaugusiems

- Gerkite po dvi 400 miligramų tabletes arba vieną 800 mg tabletę tuo pačiu metu vieną kartą per parą kiekvieną dieną.
- Darunavir Krka d.d. visada vartokite kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro.
- Darunavir Krka d.d. vartokite kartu su maistu.

- Tabletes nurykite su gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.
- Kitą vaistų nuo ŽIV kartu su Darunavir Krka d.d. ir kobicistatu arba ritonaviru vartokite taip, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas.

Dozė suaugusiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų gydytojas)

Galbūt reikės kitokios Darunavir Krka d.d. dozės, kurios negalima gauti su šiomis 400 ar 800 miligramų tabletėmis. Yra ir kitų Darunavir Krka d.d. stiprumų.

Dozė gali būti:

- 800 miligramų Darunavir Krka d.d. (dvi tabletės, kurių kiekvienoje yra 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.) kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro, vieną kartą per parą;

ARBA

- 600 miligramų Darunavir Krka d.d. (1 tabletė, kurioje yra 600 miligramų Darunavir Krka d.d.) kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą.

Pasitarkite su savo gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

- Įprastinė Darunavir Krka d.d. dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kurių kiekvienoje yra 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams ir su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Dozė gali būti:

- 800 miligramų Darunavir Krka d.d. (2 tabletės, kurių kiekvienoje yra 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.

ARBA

- 600 miligramų Darunavir Krka d.d. (1 tabletė, kurioje yra 600 miligramų Darunavir Krka d.d.) kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Pasitarkite su savo gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Vartojamo su ritonaviru instrukcijos 3 metų ir vyresniems vaikams ir vartojamo su kobicistatu instrukcijos 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria daugiau kaip 40 kilogramų

- Vartokite 800 miligramų Darunavir Krka d.d. (2 tabletės, kurių kiekvienoje yra 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.) tuo pačiu laiku vieną kartą per parą kiekvieną dieną.
- Vartokite Darunavir Krka d.d. visada kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 mg miligramų kobicistato.
- Vartokite Darunavir Krka d.d. kartu su maistu.
- Nurykite tabletes su gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.
- Kitų paskirtų vaistų nuo ŽIV, vartojamų kartu su Darunavir Krka d.d. ir ritonaviru arba kobicistatu, vartokite taip, kaip rekomendavo Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Darunavir Krka d.d. dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Darunavir Krka d.d.

Jei tai pastebėjote **12 valandų** laikotarpiu, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su kobicistatu arba ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję Darunavir Krka d.d. kartu su kobicistatu ar ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą Darunavir Krka d.d. vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos Darunavir Krka d.d. vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenutraukite Darunavir Krka d.d. vartojimo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję Darunavir Krka d.d.. Pirmiau pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės lygiai kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tikrins, ar nesusiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis, pasakykite savo gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie retkarčiais buvo sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradėdant gydymą Darunavir Krka d.d.. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų išsivystymo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą Darunavir Krka d.d..

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (dažnas) ir kasos uždegimas (nedažnas).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- Viduriavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 žmonių)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulys, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 žmonių)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.

- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos nusilpimas. Tai gali parodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, staigus paraudimas.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, palpitacijos.
- Regėjimo sutrikimas.
- Drebulys, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo pojūtis ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Nosies varvėjimas.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, susijęs arba nesusijęs su uždegimu.
- Kai kurių Jūsų kraujo ląstelių skaičiaus ar chromatinės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai Jums paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.

Tam tikras šalutinis poveikis, būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso Darunavir Krka d.d., vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Darunavir Krka d.d.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“, „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo: 3 mėnesiai.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Darunavir Krka d.d. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg arba 800 mg darunaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, hidroksipropilceliuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas) ir magnio stearatas (E470b) tabletės branduolyje ir polivinilo alkoholis, makrogolis, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172) – tik 400 mg plėvele dengtose tabletėse ir raudonasis geležies oksidas (E172) tabletės plėvelėje.

Darunavir Krka d.d. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės:

Gelsvai rudos, ovalo formos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas S1. Tabletės matmenys: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės:

Rudai raudonos, ovalo formos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas S3. Tabletės matmenys: 20 x 10mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 plėvele dengtų tablečių (1 buteliukas po 30 plėvele dengtų tablečių), 60 plėvele dengtų tablečių (2 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių), 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių) ir 180 plėvele dengtų tablečių (6 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių) dėžutėje.

Darunavir Krka d.d. 800 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 plėvele dengtų tablečių (1 buteliukas po 30 plėvele dengtų tablečių) ir 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių) dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA България ЕООД
Тел.: +359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

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

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

Norge

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)

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

Šis pakuočės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Darunavir Krka d.d. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Darunavir Krka d.d.
3. Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Darunavir Krka d.d.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Darunavir Krka d.d. ir kam jis vartojamas

Kas yra Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. Darunavir Krka d.d. yra antiretrovirusinis vaistas, vartojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vaistų, vadinamų proteazės inhibitoriais, grupei. Darunavir Krka d.d. veikia mažindamas ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų išsivystymo riziką.

Kam jis vartojamas?

Darunavir Krka d.d. yra vartojamas ŽIV užsikrėtusiems antiretrovirusiniais vaistais jau gydytiems suaugusiems ir 3 metų bei vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg, gydyti.

Darunavir Krka d.d. būtina vartoti kartu su maža ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba ritonavirui;
- jeigu **sergate sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti tam tikrus papildomus tyrimus.

Nevartokite Darunavir Krka d.d. su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų.

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto paskirtis
Avanafilis	Erekcijos sutrikimams gydyti
Astemizolas ar terfenadinas	Alergijos simptomams gydyti
Triazolamas ir geriamasis (per burną vartojamas)	Užmigimui palengvinti ir (arba) nerimui slopinti

<i>midazolamas</i>	
<i>Cisapridas</i>	Tam tikroms skrandžio ligoms gydyti
<i>Kolchicinas</i> (jeigu Jums yra inkstų ir [arba] kepenų veiklos sutrikimų)	Podagrai gydyti arba šeiminei Viduržemio jūros kraštligei
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapinas ar sertindolas</i>	Psichikos sutrikimams gydyti
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas</i>	Migrenos tipo galvos skausmui gydyti
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Tam tikriems širdies sutrikimams, pavyzdžiui, nenormaliam širdies plakimui, gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Cholesterolio lygiams mažinti
<i>Rifampicinas</i>	Tam tikroms infekcijoms, tokioms kaip tuberkuliozė, gydyti
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip Darunavir Krka d.d.
<i>Alfuzozinas</i>	Prostatos padidėjimui gydyti
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti
<i>Dabigatranas, tikagreloras</i>	Kraujo plokštelių sukibimą stabdyti gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma prieššlaivinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite Darunavir Krka d.d. kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Darunavir Krka d.d..

Darunavir Krka d.d. neišgydo ŽIV infekcijos. Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad išvengti kitų žmonių užkrėtimo.

Žmonės, vartojantys Darunavir Krka d.d., vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Darunavir Krka d.d. vartojantiems žmonėms gali pasireikšti odos išbėrimas. Nedažniais atvejais išbėrimas gali būti sunkus arba kelti pavojų gyvybei. Jeigu atsirado odos išbėrimas, kreipkitės į savo gydytoją.

Darunavir Krka d.d. ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems pacientams išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems pacientams.

Papasakokite savo gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU išitikinkite, kad patikrinote toliau išvardytus dalykus ir pasakykite savo gydytojui, jeigu bet kuris iš jų tinka Jums.

- Pasakykite gydytojui, jeigu yra buvę **problemų dėl kepenų**, įskaitant hepatitą B ar C. Prieš nusprendamas, ar galite vartoti Darunavir Krka d.d., gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. Darunavir Krka d.d. gali didinti cukraus lygius kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokių **infekcijos simptomų** (pavyzdžiui, limfadenitų padidėjimą ir karščiavimą). Kartais netrukus po to, kai pradėdama gydyti nuo progresavusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau

buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų nuo ŽIV infekcijos, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojančioms sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitacijas, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra **hemofilija**. Darunavir Krka d.d. gali didinti kraujavimo riziką.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams, vartojamiems tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokių **problemų dėl kaulų ir raumenų**, kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas tam tikrai gali būti tam tikrais rizikos faktoriais šiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems

Darunavir Krka d.d. vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite vartoti Darunavir Krka d.d.

Vaikams ir paaugliams

Darunavir Krka d.d. netinka vaikams, kurie yra jaunesni kaip 3 metų amžiaus ar sveria mažiau kaip 15 kilogramų.

Kiti vaistai ir Darunavir Krka d.d.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių negalima vartoti **derinyje** su Darunavir Krka d.d.. Jie yra išvardyti aukščiau esančioje pastraipoje „Nevartokite Darunavir Krka d.d. su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų Darunavir Krka d.d. galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti Darunavir Krka d.d. ir ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) su visais PI neištirta, todėl minėto derinio draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurių gali būti vartojama kartu.

Darunavir Krka d.d. poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurio nors iš toliau išvardytų vaistų.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalio, fenitoino* (priešuolių prevencijai);
- *deksametazono* (kortikosteroido);
- *efavirenzo* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentino, rifabutino* (vaistų, kuriuos infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinaviro* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate Darunavir Krka d.d., gali pakisti kitų vaistų poveikis.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- *amlodipino, diltiazemo, dizopiramido, karvedilolio, felodipino, flekainido, lidokaino, metoprololio, meksiletino, nifedipino, nikardipino, propafenono, timololio, verapamilio* (vaistų nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;

- *apiksabano, edoksabono, rivaroksabano, varfarino, klopido, gregelio* (vaisto, mažinančio kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis; Jūsų gydytojui gali reikėti patikrinti Jūsų kraują;
- hormoninių kontraceptikų, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir vaistų pakeičiamajam hormonų gydymui. Darunavir Krka d.d. gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama taikyti nehormoninės kontracepcijos metodus;
- *etinilestradiolį/drospironą*. Darunavir Krka d.d. gali didinti drospirono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką.
- *atorvastatino, pravastatino, rozuvastatino* (vaistų cholesterolio lygiams mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo rizika. Jūsų gydytojas nustatys, kuris cholesterolio mažinimo būdas Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromicino* (antibiotiko);
- *ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo* (vaistų, silpninančių imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis. Jūsų gydytojui gali reikėti atlikti kai kuriuos papildomus tyrimus;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijai, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ligoms ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistų, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolio* (vaisto astmai gydyti);
- *artemetero ir lumefantrino* (vaistų derinio malarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekano, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistų vėžiui gydyti);
- *sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio* (vaistų erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekapreviro / pibrentasviro* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodino, solifenacino* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant jų kartu, gali kisti jų arba Darunavir Krka d.d. gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- *alfentanilį* (injekcinio stipriai ir trumpai veikiančio nuskausminamojo vaisto, vartojamo chirurginių procedūrų metu);
- *digoksino* (vaisto nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromicino* (antibiotiko);
- *itrakonazolo, izavukonazolo, flukonazolo, pozakonazolo, klotrimazolo* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutino* (vaisto nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilio, vardenafilio, tadalafilio* (vaistų nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptilino, dezipramino, imipramino, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono* (vaistų depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroko* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadono* (priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- *karbamazepino, klonazepamo* (prieepuolių prevencijai ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchicino* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštinei gydyti);
- *bozentano* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspirono, klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, vartojamo kaip injekciją midazolamo, zoldipemo* (raminamųjų vaistų);
- *perfenazino, risperidono, tioridazino* (psichinėms būklėms gydyti).

Šis vaistų sąrašas nėra baigtinis. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie visus vaistus, kurių vartojate.

Darunavir Krka d.d. vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, nedelsdama pasakykite gydytojui. Darunavir Krka d.d. su ritonaviru nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo ar žindymo laikotarpiu moterims darubaviro su kobicistatu vartoti negalima.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuota motina nežindytų kūdikių, nes yra galimybė, kad kūdikis užsikrės ŽIV per Jūsų pieną, be to, nėra žinoma apie vaisto poveikį Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus Darunavir Krka d.d., jaučiatės apsvaigęs.

3. Kaip vartoti Darunavir Krka d.d.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Net jei pasijutote geriau, nepasitarę su savo gydytoju nenustokite vartoti Darunavir Krka d.d. ir ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozę, vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Darunavir Krka d.d. 600 mg plėvele dengtų tablečių negalima kramtyti arba smulkinti. Šis stiprumas netinka mažesnėms kaip 600 mg dozėms. Su šiuo produktu negalima skirti visų vaikų dozių. Yra kitų darunaviro farmacinių formų ir tablečių stiprumų.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau nevykdė antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų gydytojas)

Jums prireiks kitokios Darunavir Krka d.d. dozės, kurios neįmanoma pasiekti šiomis 600 miligramų tabletėmis. Tiekiamas kitokio stiprumo Darunavir Krka d.d..

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų gydytojas)

Dozė gali būti:

- 600 miligramų Darunavir Krka d.d. (viena tabletė, kurioje yra 600 miligramų Darunavir Krka d.d.) kartu su 100 miligramų ritonaviro, vartojamo du kartus per parą;

ARBA

- 800 miligramų Darunavir Krka d.d. (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų Darunavir Krka d.d., arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų Darunavir Krka d.d.) kartu su 100 miligramų ritonaviro, vartojamo vieną kartą per parą. Darunavir Krka d.d. 400 miligramų ir 800 miligramų tabletės vartojamos tik dozavimo režimui 800 miligramų vieną kartą per parą suformuoti.

Pasitarkite su savo gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Instrukcijos suaugusiesiems

- Visada vartokite Darunavir Krka d.d. kartu su ritonaviru. Be ritonaviro Darunavir Krka d.d. negali veikti tinkamai.
- Ryte vartokite 600 miligramų Darunavir Krka d.d. tabletę kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vakare vartokite 600 miligramų Darunavir Krka d.d. tabletę kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vartokite Darunavir Krka d.d. valgant. Be maisto Darunavir Krka d.d. negali veikti tinkamai. Maisto rūšis nesvarbi.
- Nurykite tabletes užsigeriant skysčiu, pavyzdžiui, vandeniu arba pienu.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieną kartą per parą vartojamą dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę).

Ši dozė neturi viršyti rekomenduojamos suaugusiesiems dozės, t. y. 800 miligramų Darunavir Krka d.d. kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek Darunavir Krka d.d. tablečių turi išgerti vaikas.

Svoris	Viena darunaviro dozė yra	Viena ritonaviro ^a dozė yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramų	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a Geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (tai nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Gydytojas nuspręs, ar vaikui tinkamiausia dozė vartoti vieną kartą per parą, ar du kartus per parą. Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiesiems, t. y. 600 miligramų Darunavir Krka d.d. kartu su 100 miligramų ritonaviro doze, vartojama du kartus per parą arba 800 miligramų Darunavir Krka d.d. kartu su 100 miligramų ritonaviro doze, vartojama vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek Darunavir Krka d.d. tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas. Tiekiamos mažesnio stiprumo tabletės tinkamam dozavimo režimui suformuoti. Jūsų gydytojas nustatys, ar Darunavir Krka d.d. tabletės yra tinkamos vaikui.

Dozavimas du kartus per parą

Svoris	Viena dozė yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	375 miligramų darunaviro + 50 miligramų ritonaviro du kartus per parą
Nuo 30 iki 40 kilogramų	450 miligramų darunaviro + 60 miligramų ritonaviro du kartus per parą
Daugiau kaip 40 kilogramų*	600 miligramų darunaviro + 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą

* 12 metų ar vyresniems vaikams ir sveriantiems ne mažiau kaip 40 kilogramų vaikams Jūsų vaiko gydytojas nustatys, ar galima vartoti Darunavir Krka d.d. 800 miligramų dozę vieną kartą per parą. Tokios dozės neįmanoma pasiekti šiomis 600 miligramų tabletėmis. Tiekiamas kнокio stiprumo Darunavir Krka d.d..

Dozavimas kartą per parą

Svoris	Viena darunaviro dozė yra	Viena ritonaviro ^a dozė yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramų	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a Geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Instrukcijos vaikams

- Vaikas Darunavir Krka d.d. visada turi vartoti kartu su ritonaviru. Be ritonaviro Darunavir Krka d.d. negali veikti tinkamai.
- Vaikas turi vartoti tinkamas Darunavir Krka d.d. ir ritonaviro dozes du kartus arba vieną kartą per parą. Jeigu skirta vartoti Darunavir Krka d.d. du kartus per parą, vaikas turi vieną dozę išgerti ryte, o kitą vakare. Jūsų vaiko gydytojas paskirs tinkamą dozavimo režimą Jūsų vaikui.
- Vaikas turi vartoti Darunavir Krka d.d. kartu su maistu. Be maisto vartojamas Darunavir Krka d.d. negali veikti tinkamai. Maisto rūšis yra nesvarbi.
- Vaikas turi nuryti tabletes užsigerdamas gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.

Ką daryti pavartojus per didelę Darunavir Krka d.d. dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Darunavir Krka d.d.

Jei tai pastebėjote **6 valandų** laikotarpiu, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 6 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję Darunavir Krka d.d. kartu su ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą Darunavir Krka d.d. vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos Darunavir Krka d.d. vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenutraukite Darunavir Krka d.d. vartojimo nepasitarus su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoti Darunavir Krka d.d.. Pirmiau pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės lygiai kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tikrins, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis, pasakykite savo gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie reikalingais buvo sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant gydymą Darunavir Krka d.d.. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų išsivystymo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti ir ar reikia nutraukti gydymą Darunavir Krka d.d..

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (dažnas) ir kasos uždegimas (nedažnas).

Lapai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

Viduriavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 žmonių)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulys, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 žmonių)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.

- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos nusilpimas. Tai gali parodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, staigus paraudimas.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, palpitaacijos.
- Regėjimo sutrikimas.
- Drebulys, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo pojūtis ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Nosies varvėjimas.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, susijęs arba nesusijęs su uždegimu.
- Kai kurių Jūsų kraujo ląstelių skaičiaus ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai Jums paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.

Tam tikras šalutinis poveikis, būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso Darunavir Krka d.d., vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Darunavir Krka d.d.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“, „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti buteliuką sandariai uždarytą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo: 3 mėnesiai.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Darunavir Krka d.d. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, krosppovidonas, hidroksipropilceliuliozė koloidinis bevandenis silicio dioksidas, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė (mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas) ir magnio stearatas (E470b) tabletės branduolyje ir polivinilo alkoholis, makrogolis, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172) tabletės plėvelėje.

Darunavir Krka d.d. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Oranžiniai rudos, ovalo formos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas S2.

Tabletės matmenys: 19,5 mm x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. yra tiekiamas buteliukuose po 30 plėvele dengtų tablečių (1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių), 60 plėvele dengtų tablečių (2 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių), 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių) ir 180 plėvele dengtų tablečių (6 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių) dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: +359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: +420 (0) 221 115 150

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 4721 606-0

Eesti

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: +370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: +36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

Slovenska 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)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.