

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg darunavīra (*darunavir*).

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (*darunavir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenbrūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iegravētu S1 atzīmi vienā pusē.

Tabletes izmēri: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

Brūngani sarkanas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iegravētu S3 atzīmi vienā pusē.

Tabletes izmēri: 20 x 10 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Darunavir Krka d.d. lietojot vienlaikus ar mazu ritonavīra devu, indicēta kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, lai ārstētu pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju.

Darunavir Krka d.d., lietojot vienlaikus ar kobicistatu, kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tabletes var lietot, lai nodrošinātu piemērotas dozēšanas shēmas, ārstējot HIV-1 infekciju šādiem pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 3 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 40 kg:

antiretrovirālu terapiju (ART) iepriekš nesaņēmušiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu);
ART saņēmušiem pacientiem, kam nav ar rezistenci pret darunavīru saistītas mutācijas (DRVAM), kam HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 100 000 kopijas/ml un CD4⁺ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas x 10⁶/l. Lemjot par to, vai sākt šādu ART iepriekš saņēmušu pacientu ārstēšanu ar darunavīru, jāvadās pēc genotipa testēšanas rezultātiem (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt tikai HIV infekcijas terapijā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pēc tam, kad sāktu ārstēšana ar darunavīru, pacientiem jāiesaka nemainīt devu, zāļu formu un nepārtraukt ārstēšanos, pirms tam to nepārrunājot ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Darunavīra mijiedarbības raksturojums atkarīgs no tā, vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju lieto ritonavīru vai kobicistatu. Tāpēc darunavīram var būt atšķirīgas kontrindikācijas un ieteikumi par vienlaikus lietotām zālēm atkarībā no tā, vai šīs vielas iedarbību pastiprina ar ritonavīru vai kobicistatu (skatīt 4.3, 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Devas

Darunavīrs vienmēr jālieto iekšķīgi kopā ar kobicistatu vai ritonavīru mazā devā, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs, un kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Tāpēc pirms terapijas uzsākšanas ar darunavīru jāiepazīstas attiecīgi ar kobicistata vai ritonavīra zāļu aprakstu. Kobicistats nav indicēts lietošanai divreiz dienā lietojamās shēmās vai pediatriiskā populācijā līdz 12 gadu vecumam un ķermeņa masu < 40 kg.

Šīs zāles ir pieejamas tikai kā apvalkotās tabletes un tādēļ nav piemērotas pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, piemēram, mazi bērni. Lietošanai šiem pacientiem jāpārbauda vai nav piemērotākas darunavīru sarūsošas zāļu formas.

ART nesaņēmuši pieauguši pacienti

Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 800 mg vienu reizi dienā, lietojot kopā ar 150 mg kobicistata vienu reizi dienā vai 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā, kopā ar uzturu. Darunavir Krka d.d. 400 un 800 mg tabletes var izmantot, lai izveidotu lietošanas shēmu pa 800 mg vienu reizi dienā.

ART lietojuši pieauguši pacienti

Ieteicamā dozēšanas shēma ir šāda:

- ART iepriekš saņēmušiem pacientiem bez mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (DRV-RAM)*, kuru plazmā HIV-1 RNS koncentrācija ir < 100 000 kopijas/ml un kam CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas $\times 10^6/l$ (skatīt 4.1. apakšpunktu), zāles var lietot pa 800 mg vienreiz dienā kopā ar 150 mg kobicistata vienu reizi dienā vai 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ēšanas laikā. Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tabletes var izmantot, lai izveidotu lietošanas shēmu pa 800 mg vienu reizi dienā.
- Visiem citiem ART iepriekš saņēmušajiem pacientiem vai tad, ja HIV-1 genotipa testēšanas rezultāti nav pieejami, ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā ēšanas laikā. Skatīt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablešu zāļu aprakstu.

* DRV-RAM: V11I, V32I, L32F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V un L89V.

ART nesaņēmuši pediatriiski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Ieteicamā deva ir 800 mg vienu reizi dienā, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā, kopā ar uzturu vai 800 mg vienu reizi dienā kopā ar 150 mg kobicistata vienu reizi dienā kopā ar uzturu (pusaudžiem no 12 gadu vecuma). Vienu reizi dienā lietojamo 800 mg devu shēmas veidošanai var lietot Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tabletes. Kopā ar darunavīru lietojamā kobicistata deva par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav noskaidrota.

ART saņēmuši pediatriiski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)

Kopā ar darunavīru lietojamā kobicistata deva par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav noskaidrota.

Ieteicamās devu shēmas ir šādas:

- ART saņēmuši pacienti, kam nav DRV-RAM* un HIV-1 RNS koncentrācija ir < 100 000 kopiju/ml un CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnu $\times 10^6/l$ (skatīt 4.1. apakšpunktu), var lietot pa 800 mg vienu reizi dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā kopā ar ēdienu vai 800 mg vienu reizi dienā kopā ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā kopā ar uzturu (pusaudžiem no 12 gadu vecuma). Vienu reizi dienā lietojamo 800 mg devu shēmas veidošanai var lietot Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tabletes. Kopā ar darunavīru lietojamā kobicistata deva 12 gadu vecumu nesasnējušiem bērniem nav noteikta.

- Visiem citiem ART saņēmušiem pacientiem vai ja nav iespējama pārbaude attiecībā uz HIV-1 genotipu ieteicamā devu shēma ir aprakstīta Darunavir Krka d.d. 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

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

Ieteikums par aizmirstām devām

Ja kopš darunavīra un/vai kobicistata vai ritonavīra vienreiz dienā lietojamās devas parastā lietošanas brīža ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas, pacientiem jāieteic ieņemt aizmirstā darunavīra un/vai kobicistata vai ritonavīra deva kopā ar pārtiku, cik ātri vien iespējams. Ja kopš parastā devas lietošanas brīža pagājušas vairāk nekā 12 stundas, aizmirstā deva nav jālieto un pacientam zāļu lietošana jāturpina atbilstoši parastajai lietošanas shēmai.

Šis norādījums ir balstīts uz darunavīra eliminācijas pusperiodu kobicistata vai ritonavīra klātienē un uz ieteicamo aptuveni 24 stundu intervālu starp devām.

Ja pacientam četru stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena darunavīra un kobicistata vai ritonavīra kombinācijas deva. Ja pacientam vemšana ir bijusi vairāk nekā četras stundas pēc šo zāļu lietošanas, viņam nav jāieņem vēl viena darunavīra un kobicistata vai ritonavīra kombinācijas deva, kamēr nav pienācis plānotais laiks nākamajai devai.

Ipašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Informācija par lietošanu šai populācijai ir ierobežota, tādēļ darunavīrs šajā vecuma grupā jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Darunavīrs tiek metabolizēts aknu sistēmā. Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* klase A) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh* klase B) aknu darbības traucējumiem devu neiesaka pielāgot, tomēr darunavīrs šiem pacientiem jālieto uzmanīgi. Nav pieejami farmakokinētiskie dati pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Smagi aknu darbības traucējumi var radīt darunavīra ekspozīcijas pieaugumu un tā lietošanas drošuma profila pasliktināšanos. Šī iemesla dēļ darunavīru nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama darunavīra/ritonavīra devas korekcija (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Kobicistats nav pētīts pacientiem, kam tiek veikta dialīze, tāpēc šiem pacientiem nevar sniegt ieteikumus par darunavīra/kobicistata lietošanu.

Kobicistats inhibē kreatinīna sekrēciju kanāliņos un var izraisīt mērenu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā un mērenu kreatinīna klīrensa samazināšanos. Tāpēc kreatinīna klīrensa izmantošana nieru izvadīšanas kapacitātes novērtēšanai var būt maldinoša. Tāpēc kobicistata kā darunavīra farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks par 70 ml/min, ja kādu vienlaikus lietu zāļu deva ir jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, piemēram, emtricitabīna, lamivudīna, tenofovīra disoproksila (fumarāta, fosfāta vai sukcīnāta) vai adefovīra dipovoksila deva.

Informāciju par kobicistatu lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

Pediātriskā populācija

Darunavir Krka d.d. nav atļauts lietot bērniem

- līdz triju gadu vecumam lietošanas drošuma apsvērumu dēļ (skatīt 4.4 un 5.3 apakšpunktu) vai
- ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg, jo šai populācijai piemērota deva nav noteikta, šīs zāles lietojot pietiekami lielam pacientu skaitam (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Darunavir Krka d.d. kopā ar kobicistatu nav atļauts lietot 3–11 gadus veciem bērniem, kuru ķermeņa masa ir < 40 kg, jo nav noteikta šādiem bērniem lietojamā kobicistata deva (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Ieteicamās devas bērniem skatīt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Darunavīra/ritonavīra lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.4., 4.6. un 5.2. apakšpunktu).

Darunavīru/kobicistatu 800/150 mg lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tādēļ darunavīra/kobicistata terapiju grūtniecības laikā sākt nav atļauts, un sievietēm, kurām darunavīra/kobicistata lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu shēmu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Par alternatīvu terapijas shēmu var uzskatīt darunavīru/ritonavīru.

Lietošanas veids

Pacientiem jānorāda lietot darunavīru ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru 30 minūšu laikā pēc maltītes beigām. Pārtikas veids neietekmē darunavīra kopējo iedarbību (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C).

Lietošana vienlaicīgi ar kādām no tālāk minētajām zālēm, jo var būt pazemināta darunavīra, ritonavīra un kobicistata koncentrācija plazmā un iespējams terapeitiskās iedarbības zudums (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Attiecas uz darunavīru, kura iedarbība pastiprināta vai nu ar ritonavīru, vai kobicistatu:

- kombinēts lopinavīra/ritonavīra preparāts (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- spēcīgs CYP3A induktors rifampicīns un ārstniecības augu preparāti, kuru sastāvā ir asinszāle (*Hypericum perforatum*). Paredzams, ka vienlaicīga lietošana pazeminās darunavīra, ritonavīra un kobicistata koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistences veidošanos (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Attiecas uz darunavīru, kura iedarbība pastiprināta ar kobicistatu, bet ne ar ritonavīru:

- darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar kobicistatu, ir jutīgāks pret CYP3A indukciju nekā darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar ritonavīru. Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem ir kontrindicēta, jo tas var mazināt kobicistata un darunavīra kopējo iedarbību, izraisot terapeitiskās darbības zudumu. Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar vai nu ritonavīru, vai kobicistatu, inhibē tādu aktīvo vielu elimināciju, kuru klīrenss būtiski atkarīgs no CYP3A; tas izraisa vienlaikus lietoto zāļu kopējās iedarbības pastiprināšanos. Tāpēc vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kuru paaugstināta koncentrācija plazmā saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem, ir kontrindicēta (attiecas uz darunavīru, kura iedarbība pastiprināta ar ritonavīru vai vai kobicistatu). Šīs aktīvās vielas ir, piemēram:

- alfuzosīns,
- amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns,
- astemizols, terfenadīns,
- kolhicīns, lietots pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns),
- elbasvīrs/grazoprevīrs,

- cisapriāds,
- dapoksetīns,
- domperidons,
- naloksegols,
- lurazidons, pimoziāds, kvetiapiāns, sertindols (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- triazolāms, midazolāms iekšējīgai lietošanai (par piesardzību, lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu),
- sildenafilis, lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafilis,
- simvastatīns, lovastatīns un lomitapīds (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- dabigatrāns, tikagrelors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Ieteicams regulāri novērtēt viroloģisko atbildes reakciju. Ja viroloģiskās atbildes reakcijas nav vai tā ir zudusi, jāveic rezistences pārbaudes.

Darunavīrs vienmēr jālieto perorāli kopā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātājiem un kombinācijā ar citām antiretrovīrālām zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar darunavīru jāizlasa attiecīgi kobicistata vai ritonavīra zāļu apraksts.

Ritonavīra devas palielināšana virs ieteiktās devas, kas norādīta 4.2. apakšpunktā, būtiski neietekmē darunavīra koncentrāciju. Kobicistata vai ritonavīra devu nav ieteicams mainīt.

Darunavīrs piesaistās galvenokārt pie α_1 -skābā glikoproteīna. Šī piesaistīšanās pie olbaltumvielas ir atkarīga no zāļu koncentrācijas, un tas liecina par piesaistīšanās piesātināmību. Tādēļ nevar izslēgt zāļu, kas stipri saistās pie α_1 -skābā glikoproteīna, olbaltumvielu izspiešanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

ART iepriekš saņēmuši pacienti – lietošana vienu reizi dienā

Kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru reizi dienā ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākiem mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), $\geq 100\ 000$ HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas $\times 10^6/l$, lietot darunavīru nav atļauts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kombinācijas ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPTS), kas neparedz ≥ 2 NRTI lietošanu šajā populācijā nav pētītas. Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Darunavīra lietošana nav ieteicama pediatriskiem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Darunavīra/ritonavīra lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Grūtniecēm, kuras vienlaicīgi tiek ārstētas ar zālēm, kas var turpināt darunavīra iedarbības samazināšanos, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī darunavīra/kobicistata lietošana pa 800/150 mg vienu reizi dienā panāk zemu darunavīra kopējo iedarbību un ka darunavīra C_{min} līmenis pazeminās par aptuveni 90 % (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pazeminās arī kobicistata līmenis, un darunavīra iedarbības farmakokinētiskais pastiprinājums var nebūt pietiekams. Darunavīra kopējās iedarbības būtisks samazinājums var izraisīt viroloģisku neveiksmi un palielināt risku, ka māte nodos HIV

infekciju bērnam. Tādēļ grūtniecības laikā nedrīkst sākt terapiju ar darunavīru/kobicistatu, un sievietēm, kurām darunavīra/kobicistata lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu). Par alternatīvu shēmu var uzskatīt darunavīra lietošanu kopā ar ritonavīru mazā devā.

Gados vecāki cilvēki

Tā kā informācija par darunavīra lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, jāievēro piesardzība, lietojot darunavīru gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk novēro samazinātu aknu funkciju un pavadslimības, un kuri biežāk lieto citu terapiju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas

Darunavīra/ritonavīra klīniskās izstrādes programmas laikā (N=3 063) 0,4% pacientu ziņots par smagām ādas reakcijām, kas var noritēt vienlaikus ar drudzi un/vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Par DRESS (zāļu izraisīti izsitumi kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem) un Stīvensa-Džonsona sindromu ziņots reti (< 0,1%), bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par toksisko epidermālo nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi. Ja rodas smagas ādas reakcijas izpausmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc darunavīra lietošana. Šādas pazīmes var būt smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada drudzis, vispārējs savārgums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļi, mutes gļotādas bojājumi, konjunktivīts, hepatīts un/vai eozinofilija, taču ne tikai tie.

Iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīru/ritonavīru + raltegravīru ietverošas ārstēšanas shēmas, izsitumi radās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma darunavīru/ritonavīru bez raltegravīra vai raltegravīru bez darunavīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Darunavīrs satur sulfonamīda grupu. Darunavīrs jālieto uzmanīgi pacientiem ar zināmu alerģiju pret sulfonamīdiem.

Hepatotoksicitāte

Darunavīra lietotājiem ziņots par zāļu izraisītu hepatītu (piemēram, akūtu hepatītu, citolītisku hepatītu). Darunavīra/ritonavīra klīniskās izstrādes programmas (N=3 063) laikā par hepatītu ziņots 0,5% pacientu, kas saņēmuši kombinētu antiretrovirālo terapiju ar darunavīru/ritonavīru. Palielināts aknu funkciju patoloģijas, tai skaitā smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību, risks ir pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs B vai C hepatīts. Ja vienlaikus tiek veikta pretvīrusu terapija pret B vai C hepatītu, sīkāku informāciju par lietotajiem medicīniskajiem produktiem meklējiet atbilstošā zāļu aprakstā.

Pirms sākt terapiju ar darunavīru kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru, jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi, bet terapijas laikā pacienti jāuzrauga.

Pacientiem ar hronisku hepatītu, cirozi vai pacientiem, kuriem pirms terapijas ir paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver pastiprināta AsAT/AlAT līmeņa kontrole, īpaši dažu sākotnējo darunavīru, lietota kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru, terapijas mēnešu laikā.

Ja darunavīra kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru lietotājiem rodas pazīmes, kas liecina par no jaunu radušos aknu disfunkciju vai esošas disfunkcijas pastiprināšanos (tai skaitā klīniski nozīmīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un/vai noteikti simptomi, piemēram, nespēks, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutība, hepatomegālija), ātri jāapsver iespēja terapiju pārtraukt uz laiku vai pavisam.

Pacienti ar pavadslimībām

Aknu darbības traucējumi

Darunavīra lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta pacientiem ar smagu aknu pamatslimību, un tādēļ darunavīra ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Nesaistīta darunavīra koncentrācijas palielināšanās dēļ plazmā darunavīrs jālieto

piesardzīgi pacientiem ar mēreniem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimībām nav nepieciešama īpaša piesardzība vai darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Tā kā darunavīrs un ritonavīrs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, tos nav iespējams izvadīt hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ceļā. Tādēļ šiem pacientiem nav nepieciešama īpaša piesardzība vai devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Kobicistats nav pētīts pacientiem, kam tiek veikta dialīze, tāpēc šiem pacientiem nevar sniegt ieteikumus par darunavīra/kobicistata lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, jo tiek inhibēta kreatinīna sekrēcija kanāliņos. Tas jāņem vērā, kad darunavīru ar kobicistatu lieto pacientiem, kam aprēķināto kreatinīna klīrensu izmanto, lai pielāgotu vienlaikus lietoto zāļu devas (skatīt 4.2. apakšpunktu un kobicistata zāļu aprakstu).

Pašlaik nav pietiekami daudz datu, lai noteiktu, vai vienlaicīga tenofovīra disoproksila un kobicistata lietošana ir saistīta ar lielāku nieru blakusparādību risku salīdzinājumā ar to, kāds ir lietojot shēmas ar tenofovīra disoproksilu bez kobicistata.

Hemofīlijas pacienti

No pacientiem ar A un B tipa hemofīliju, kas ārstēti ar PI, tika saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, ieskaitot spontānas ādas hematomas un hemartrozes. Dažiem pacientiem papildus ordinēja VIII koagulācijas faktoru. Vairāk nekā pusē no ziņotajiem terapijas pārtraukšanas gadījumiem terapija ar PI tika turpināta vai atsākta. Cēloņsakarība ir iespējama, kaut arī darbības mehānisms nav skaidrs. Hemofīlijas pacienti jābrīdina par iespējamu pastiprinātu asiņošanu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Kaulu nekroze

Lai arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imūnosupresiju, augstu ķermeņa masas indeksu), par kaulu nekrozes gadījumiem ticis ziņots pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai kombinētas antiretrovirālās terapijas (KART) ilgstošu lietošanu. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Uzsākot kombinētu antiretrovirālu terapiju (KART) HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskās infekcijas izraisītājiem, rezultātā izraisot smagu klīnisku stāvokli vai esošo simptomu pasliktināšanos. Tipiskos gadījumos šādu reakciju novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jāizvērtē jebkurš iekaisuma simptoms, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Papildus, klīniskos pētījumos ar darunavīru un ritonavīra mazu devu līdztekus lietošanu, tika novērotas *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivācija.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8.

apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Vairāki mijiedarbības pētījumi tika veikti ar darunavīra devām, kas bija mazākas nekā ieteicams. Tādēļ zāļu vienlaicīgas lietošanas iedarbība var būt nepietiekami novērtēta, un var būt nepieciešama zāļu lietošanas drošuma klīniskā uzraudzība. Pilnu informāciju par mijiedarbību ar citām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Farmakokinētikas pastiprinātāji un vienlaikus lietotas zāles

Darunavīram ir atšķirīgs mijiedarbības raksturojums atkarībā no tā, vai vielas iedarbība ir pastiprināta ar ritonavīru vai kobicistatu:

- darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar kobicistatu, ir jutīgāks pret CYP3A indukciju; tāpēc vienlaicīga darunavīra/kobicistata un spēcīgu CYP3A induktoru lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), un lietošana vienlaikus ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ir kontrindicēta vienlaicīga darunavīra/ritonavīra un darunavīra/kobicistata, ko lieto kopā ar lopinavīru/ritonavīru, un rifampicīna un āķu izcelsmes zāļu, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- atšķirībā no ritonavīra kobicistats neinducē enzīmus vai transporta proteīnus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja farmakopastiprinātāju maina no ritonavīra uz kobicistatu, pirmajās divās ārstēšanas nedēļās ar darunavīru/ kobicistatu jāievēro piesardzība, īpaši ja kādu vienlaikus lietoto zāļu devas titrētas vai pielāgotas ritonavīra kā farmakopastiprinātāja lietošanas laikā. Šādos gadījumos var būt jāsamazina vienlaikus lietoto zāļu deva.

Efavirens kombinācijā ar pastiprinātu darunavīru var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min} . Ja efavirens jālieto kombinācijā ar darunavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā. Skatīt Darunavīra Krka d.d. 600 mg tablešu zāļu aprakstu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir aprakstīta dzīvībai bīstama un letāla zāļu mijiedarbība (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Darunavīra mijiedarbības raksturojums var atšķirties atkarībā no tā, vai kā farmakopastiprinātājs izmantots ritonavīrs vai kobicistats. Tāpēc ieteikumi par darunavīra lietošanu vienlaikus ar citām zālēm var atšķirties atkarībā no tā, vai darunavīra iedarbība pastiprināta ar ritonavīru vai kobicistatu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu), piesardzība jāievēro arī pirmajā ārstēšanas periodā pēc farmakopastiprinātāja nomaiņas no ritonavīra uz kobicistatu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Darunavīra kopējo iedarbību ietekmējošas zāles (ritonavīrs kā farmakopastiprinātājs)

Darunavīru un ritonavīru metabolizē CYP3A. Paredzams, ka zāles, kas inducē CYP3A aktivitāti, palielinās darunavīra un ritonavīra klīrensu, izraisot samazinātu šo vielu, tātad arī darunavīra, koncentrāciju plazmā un terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistences veidošanos (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Kontrindicētie CYP3A induktori ir, piemēram, rifampicīns, asinszāle un lopinavīrs.

Darunavīra un ritonavīra lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kas inhibē CYP3A, var samazināt darunavīra un ritonavīra klīrensu, kas var izraisīt darunavīra un ritonavīra koncentrācijas palielināšanos plazmā. Nav ieteicams lietot vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kā arī jāievēro piesardzība. Šīs mijiedarbības aprakstītas mijiedarbības tabulā tālāk (piemēram, ar indinavīru, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem kā klotrimazols).

Darunavīra kopējo iedarbību ietekmējošas zāles (kobicistats kā farmakopastiprinātājs)

Darunavīru un kobicistatu metabolizē CYP3A, un tāpēc lietošana vienlaikus ar CYP3A induktoriem var izraisīt subterapeitisku kopējo darunavīra līmeni plazmā. Darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar kobicistatu, ir jutīgāks pret CYP3A indukciju nekā darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar ritonavīru: darunavīra/kobicistata lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, ar asinszāli, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Darunavīra/kobicistata lietošana vienlaikus ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, ar efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu, flutikazonu un bosentānu) nav ieteicama (skatīt mijiedarbības tabulu tālāk).

Uz lietošanu vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem attiecas tie paši ieteikumi neatkarīgi no tā, vai darunavīra iedarbība pastiprināta ar ritonavīru vai kobicistatu (skatīt apakšpunktā iepriekš).

Zāles, ko var ietekmēt ar ritonavīru pastiprināts darunavīrs

Darunavīrs un ritonavīrs ir CYP3A, CYP2D6 un P-gp inhibitori. Ordinējot darunavīra/ritonavīra kombināciju vienlaikus ar zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A un/vai CYP2D6 starpniecību vai ko transportē P-gp, var pastiprināties šo zāļu sistēmiskā iedarbība, pastiprinot vai pagarinot to terapeitisko efektu un blakusparādības.

Pastiprinātu darunavīru lietojot vienlaikus ar zālēm, kuru aktīvo(-s) metabolītu(-s) veido CYP3A, var pazemināties šo aktīvo metabolītu koncentrācijas plazmā, kas var izraisīt to terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt tālāk esošajā mijiedarbības tabulā).

Lietojojot kombinācijā ar ritonavīru mazā devā, darunavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss galvenokārt atkarīgs no CYP3A un kā dēļ paaugstināta sistēmiskā iedarbība var izraisīt bīstamus un dzīvībai bīstamus notikumus (šāurs terapeitiskais indekss; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojojot perorāli darunavīra reizes devu 600 mg kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā, ritonavīrs pastiprināja farmakokinētisko efektu, palielinot darunavīra sistēmisko iedarbību vidēji 14 reizes. Tāpēc darunavīrs jālieto kombinācijā ar farmakokinētisko pastiprinātāju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā, lietojot zāļu, ko metabolizē citohromi CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6, kokteiļi, novēroja CYP2C9 un CYP2C19 aktivitātes palielināšanos un CYP2D6 aktivitātes kavēšanu darunavīra/ritonavīra klātbūtnē, ko var attiecināt uz mazas ritonavīra devas ietekmi. Darunavīra un ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2D6 (piemēram, flekainīds, propafenons, metoprolols), var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā, kas var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko darbību un blakusparādības. Darunavīra un ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2C9 (piemēram, varfarīns) un CYP2C19 (piemēram, metadons) var samazināt šo zāļu sistēmisku ietekmi, kas var pavājināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Lai gan ietekme uz CYP2C8 pētīta tikai *in vitro*, darunavīra un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2C8 (piemēram, paklitaksels, rosiglitazons, repaglinīds), var pavājināt šo zāļu sistēmisku ietekmi, kas var pavājināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Ritonavīrs inhibē transporta P-glikoproteīnu, OATP1B1 un OATP1B3, un lietošana vienlaikus ar šo transporta olbaltumu substrātiem var izraisīt šo vielu (piemēram, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, statīnu un bosentānu) koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt mijiedarbības tabulu tālāk).

Zāles, ko var ietekmēt ar kobicistatu pastiprināts darunavīrs

Ieteikumi saistībā ar ritonavīra pastiprinātu darunavīru ir piemēroti arī ar kobicistatu pastiprinātam darunavīram, kas attiecas uz CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteīna, OATP1B1 un OATP1B3 substrātiem (skatīt kontrindikācijas un ieteikumus šajā apakšpunktā iepriekš). 150 mg kobicistata, lietoti kopā ar 800 mg darunavīra reizi dienā, pastiprina darunavīra farmakokinētiskos raksturlielumus līdzīgi ritonavīram (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Atšķirībā no ritonavīra kobicistats neinducē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1. Vairāk informācijas par kobicistatu meklējiet kobicistata zāļu aprakstā.

Tabula par mijiedarbību

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vairāki mijiedarbības pētījumi (tālāk sniegtajā tabulā apzīmēti ar #) veikti ar darunavīra devām, kas ir mazākas par ieteiktajām, vai ar atšķirīgu lietošanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktā „Devas”). Tādējādi vienlaikus lietoto zāļu iedarbība var tikt novērtēta par zemu, un varētu būt indicēta klīniska lietošanas drošuma uzraudzība.

Darunavīra mijiedarbības profils ir atkarīgs no tā, vai kā farmakokinētiskais pastiprinātājs ir izmantots ritonavīrs vai kobicistats. Šī iemesla dēļ ieteikumi par vienlaikus ar darunavīru lietojamām zālēm var būt atšķirīgi atkarībā no tā, vai tā darbība ir pastiprināta ar ritonavīru vai kobicistatu. Tabulā minētie mijiedarbības pētījumi nav veikti ar darunavīru, kura iedarbība pastiprināta ar kobicistatu. Ja vien nav īpašu norādījumu, attiecināmi tie paši ieteikumi. Vairāk informācijas par kobicistatu meklējiet kobicistata zāļu aprakstā.

Mijiedarbība starp darunavīru/ritonavīru un antiretrovīriem un ne-antiretrovīriem līdzekļiem atspoguļota zemāk tabulā. Visu farmakokinētisko parametru raksturojošo bultiņu virziens noteikts 90% ticamības intervālā pēc vidējās ģeometriskās attiecības, kas 80–125% robežās norādīts kā “↔”(ietilpst), “↓”(zem) vai “↑”(virs) (apzīmējums nav noteikts – „NN”).

Tālāk sniegtajā tabulā norādīts konkrēts farmakokinētikas pastiprinātājs, kad ieteikumi atšķiras. Kad ieteikumi darunavīra lietošanai vienlaikus ar mazas devas ritonavīru vai kobicistata ir vienādi, lietots termins “pastiprināts darunavīrs”.

Zāļu mijiedarbības piemēru saraksts zemāk nav izsmelošs, tāpēc jāizmanto katra medikamenta, kuru lieto vienlaicīgi ar darunavīru, informācija, lai uzzinātu par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamo risku un specifiskiem pasākumiem, kuri jāveic vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

MIJIEDARBĪBA UN IETEIKTĀ DEVA, LIETOJOT KOMBINĀCIJĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc to terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus
HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI		
<i>Integrāzes ķēdes pārnēsas inhibitori</i>		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C _{24h} ↓ 38% dolutegravīra C _{max} ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētiskajiem datiem	Pastiprināto darunavīra un dolutegravīru var lietot bez devu pielāgošanas.
Raltegravīrs	Dažu klīnisko pētījumu rezultāti ļauj domāt, ka raltegravīrs mēreni pazemina darunavīra koncentrāciju plazmā.	Pašlaik tiek uzskatīts, ka raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju nav klīniski nozīmīga. Pastiprināta darunavīra un raltegravīra kombināciju var lietot, nepielāgojot devu.
<i>Nukleo(z)tīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Didanozīns 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↓ 9% didanozīna C _{min} NN didanozīna C _{max} ↓ 16% darunavīra AUC ↔	Pastiprinātu darunavīru var lietot vienlaikus ar didanozīnu, devu nepielāgojot. Didanozīns jālieto tukšā dūšā, tādēļ

	darunavīra C _{min} ↔ darunavīra C _{max} ↔	tas jālieto 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc pastiprinātā darunavīra lietošanas kopā ar uzturu.
Tenofovīra disopoksils 245 mg vienu reizi dienā	tenofovīra AUC ↑ 22% tenofovīra C _{min} ↑ 37% tenofovīra C _{max} ↑ 24% #darunavīra AUC ↑ 21% #darunavīra C _{min} ↑ 24% #darunavīra C _{max} ↑ 16% (↑tenofovīra ↑ izraisa ietekme uz MDR-1 transportu nieru kanāliņos)	Lietojot pastiprinātu darunavīru vienlaikus ar tenofovīra disopoksilu, īpaši pacientiem ar sistēmisku vai nieru slimību vai pacientiem, kas lieto nefrotoksiskus līdzekļus, var būt nepieciešama nieru darbības kontrole. Darunavīrs, lietots vienlaikus ar kobicistatu, samazina kreatinīna klīrensu. Skatiet 4.4. apakšpunktu, ja kreatinīna klīrensu izmanto tenofovīra disopoksila devas pielāgošanai
Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds	Tenofovīra alafenamīds ↔ Tenofovīrs ↑	Vienlaicīgas lietošanas ar pastiprinātu darunavīru gadījumā ieteicamā emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Abakavīrs Emtricitabīns Lamivudīns Stavudīns Zidovudīns	Nav pētīta. Tā kā citiem NRTI – zidovudīnam, emtricitabīnam, stavudīnam un lamivudīnam – ir atšķirīgs eliminācijas ceļš un tie tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, bet abakavīra metabolisms nav atkarīgs no CYP450, nav sagaidāma mijiedarbība, lietojot šos līdzekļus vienlaikus ar pastiprināto darunavīru.	Pastiprinātu darunavīru var lietot vienlaikus ar citiem NRTI, devu nepielāgojot. Darunavīrs, lietots vienlaikus ar kobicistatu, samazina kreatinīna klīrensu. Skatiet 4.4. apakšpunktu, ja kreatinīna klīrensu izmanto emtricitabīna vai lamivudīna devas pielāgošanai.
Nenukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirens 600 mg reizi dienā	efavirensa AUC ↑ 21% efavirensa C _{min} ↑ 17% efavirensa C _{max} ↑ 15% #darunavīra AUC ↓ 13% #darunavīra C _{min} ↓ 31% #darunavīra C _{max} ↓ 15% (efavirensa ↑ izraisa CYP3A inhibīcija) (darunavīra ↓ izraisa CYP3A inducēšana)	Lietojot darunavīru un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar efavirensu, var būt indicēta ar pastiprinātu efavirensa sistēmisko iedarbību saistītas centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmju klīniska uzraudzība. Efavirens kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu darunavīra/ritonavīra 800/100 mg devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirens jālieto kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns 100 mg divas reizes dienā	etravirīna AUC ↓ 37% etravirīna C _{min} ↓ 49% etravirīna C _{max} ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C _{min} ↔ darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra kombināciju ar mazas devas ritonavīru un 200 mg etravirīna divas reizes dienā var lietot, devu nepielāgojot. Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā	nevirapīna AUC ↑ 27% nevirapīna C _{min} ↑ 47% nevirapīna C _{max} ↑ 18% #darunavīrs: koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem (nevirapīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar nevirapīnu, devu nepielāgojot. Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns 150 mg vienu reizi dienā	rilpivirīna AUC ↑ 130% rilpivirīna C _{min} ↑ 178% rilpivirīna C _{max} ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 11% darunavīra C _{max} ↔	Pastiprinātu darunavīru un rilpivirīnu var lietot, devu nepielāgojot.
HIV proteāzes inhibitori (PI) –nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā*		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C _{min} ↑ 52% atazanavīra C _{max} ↓ 11% # darunavīra AUC ↔ # darunavīra C _{min} ↔ # darunavīra C _{max} ↔ Atazanavīrs: salīdzinot atazanavīru/ritonavīru pa 300/100 mg vienu reizi dienā un 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā	indinavīra AUC ↑ 23% indinavīra C _{min} ↑ 125% indinavīra C _{max} ↔ # darunavīra AUC ↑ 24% # darunavīra C _{min} ↑ 44% # darunavīra C _{max} ↑ 11% Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg kombinācijā ar 800 mg indinavīra divas reizes dienā.	Lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīra mazas devas kombināciju, nepanesības gadījumā indinavīra deva var būt jāpielāgo no 800 mg divas reizes dienā līdz 600 mg divas reizes dienā. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Sahinavīrs 1000 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↓ 26% # darunavīra C _{min} ↓ 42% # darunavīra C _{max} ↓ 17% sahinavīra AUC ↓ 6% sahinavīra C _{min} ↓ 18% sahinavīra C _{max} ↓ 6% Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā.	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4

	Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg kombinācijā ar 1000 mg sahinavīra divas reizes dienā	inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
HIV proteāzes inhibitori (PI) –lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†		
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā	lopinavīra AUC ↑ 9% lopinavīra C _{min} ↑ 23% lopinavīra C _{max} ↓ 2% darunavīra AUC ↓ 38%‡ darunavīra C _{min} ↓ 51%‡ darunavīra C _{max} ↓ 21%‡ lopinavīra AUC ↔	Tā kā darunavīra sistēmiskā iedarbība (AUC) mazinās par 40%, precīzas šīs kombinācijas devas nav noteiktas. Tādēļ pastiprinātā darunavīra lietošana vienlaikus ar kombinēto lopinavīra/ritonavīra preparātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133,3 mg divas reizes dienā	lopinavīra C _{min} ↑ 13% lopinavīra C _{max} ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra C _{min} ↓ 55% darunavīra C _{max} ↓ 21% ‡ pamatojoties uz vērtībām, kas nav normalizētas pēc devas	
CCR5 ANTAGONISTS		
Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka C _{min} NN maraviroka C _{max} ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietoja vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka darunavīrs palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un alfuzosīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc pastiprinātais darunavīrs to varētu inhibēt.	Lietoja vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un monitorēt ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risku.
PRETSTENOKARDIĀLĀS/ANTIARITMISKI LĪDZEKLĪ		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs varētu paaugstināt šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietoja pastiprināto darunavīru kopā ar šiem antiaritmiskajiem līdzekļiem, ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju.
Amiodarons Bepidils Dronedarons Ivabradīns Hinidīns Ranolazīns		Pastiprināto darunavīra un amiodarona, bepidila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns 0,4 mg viena reizes	digoksīna AUC ↑ 61% digoksīna C _{min} NN	Digoksīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tādēļ tad, ja

deva	digoksīna Cmax ↑ 29% (digoksīna ↑ izraisa iespējama P-gp inhibīcija)	pacients vienlaikus lieto pastiprināto darunavīra terapiju ieteicams sākt ar iespējami mazāko digoksīna devu. Digoksīna deva jāpalielina ļoti uzmanīgi, līdz rodas vēlamā klīniskā iedarbība, un vienlaikus jāvērtē pacienta vispārējais klīniskais stāvoklis.
ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna Cmin ↑ 174% klaritromicīna Cmax ↑ 26% # darunavīra AUC ↓ 13% # darunavīra Cmin ↑ 1% # darunavīra Cmax ↓ 17% 14-OH-klaritromicīna koncentrācija, lietojot to kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, nebija nosakāma. (klaritromicīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija un iespējama P-gp inhibīcija)	Klaritromicīnu lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, jāievēro piesardzība. Informācija par ieteicamo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem atrodama klaritromicīna zaļu aprakstā.
ANTIAGOAGULANTI/ANTIAGREGANTI		
Apiksabāns Edoksabāns Rivaroksabāns	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antikoagulantu koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija).	Pastiprinātā darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Dabigatrāns Tikagrelors	Nav pētīta. Lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru var izraisīt būtisku dabigatrāna vai tikagrelora iedarbības pastiprināšanos.	Pastiprinātā darunavīra un dabigatrāna vai tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klopidogrels	Nav pētīta. Paredzams, ka klopidogrela vienlaicīga lietošana ar pastiprinātu darunavīru pazeminās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var vājināt klopidogrela prettrombocītu aktivitāti.	Klopidogrela un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ieteicams lietot citus antiagregantus, kurus neietekmē CYP inhibīcija vai indukcija (piemēram, prazugrelu).
Varfarīns	Nav pētīta. Varfarīna koncentrācija, lietojot to vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, var mainīties.	Lietojot pastiprināto darunavīru vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams kontrolēt INR.
ANTI KONVULSANTI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka fenobarbitāls un fenitoīns mazinās darunavīra un tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nedrīkst lietot vienlaikus ar šīm zālēm. Šo zāļu un darunavīra/kobicistata vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns	karbamazepīna AUC ↑ 45%	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra

PRETVEĒŠANAS LĪDZEKĻI		
Domperidons	Nav pētīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols	Nav pētīta. Ritonavīrs var mazināt vorikonazola koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana) Lietojot vienlaikus ar darunavīru, ko lieto kopā ar kobicistatu, var paaugstināties vai pazemināties vorikonazola koncentrācija. (CYP450 enzīmu inhibīcija)	Vorikonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, ja vien to neattaisno sagaidāmā ieguvuma un iespējama riska vērtējums.
Flukonazols Izavukonazols Itrakonazols Posakonazols	Nav pētīta. Pastiprinātais darunavīrs var paaugstināt pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā un posakonazols, izavukonazols, itrakonazols vai flukonazols var paaugstināt darunavīra koncentrāciju. (CYP3A un/vai P-gb inhibīcija)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Ja nepieciešama lietošana vienlaicīgi ar klotrimazolu, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
Klotrimazols	Nav pētīta. Klotrimazola sistēmiska lietošana vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru var paaugstināt darunavīra un/vai klotrimazola koncentrāciju plazmā un palielināt darunavīra AUC _{24h} ↑33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	
ZĀĻES PRET PODAGRU		
Kolhicīns	Nav pētīta. Vienlaicīga kolhicīna un pastiprinātā darunavīra lietošana var pastiprināt kolhicīna iedarbību. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Ja pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību nepieciešama ārstēšana ar pastiprināto darunavīru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai ārstēšanu ar kolhicīnu pārtraukt. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem kolhicīna un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga ordinēšana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
ZĀĻES PRET MALARIJU		
Artemeters/Lumefantrīns 80/480 mg, 6 devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	artemetera AUC ↓ 16% artemetera C _{min} ↔ artemetera C _{max} ↓ 18% dihidroartemizinīna AUC ↓ 18% dihidroartemizinīna C _{min} ↔ dihidroartemizinīna C _{max} ↓ 18% lumefantrīna AUC ↑ 175% lumefantrīna C _{min} ↑ 126% lumefantrīna C _{max} ↑ 65% darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 13% darunavīra C _{max} ↔	Pastiprinātā darunavīra un artemetera/lumefantrīna kombināciju var lietot, nepielāgojot devu; taču, ievērojot lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanos, kombinācijas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.
LĪDZEKĻI PRET MIKOBAKTĒRIJĀM		
Rifampicīns	Nav pētīta. Rifapentīns un rifampicīns ir	Rifapentīna un pastiprinātā

Rifapentīns	spēcīgi CYP3A inducētāji, un pierādīts, ka tie izraisa citu proteāzes inhibitoru koncentrācijas stipru samazināšanos, kas var radīt viroloģiski neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu un rezistences veidošanos (CYP450 enzīmu indukcija). Rifampicīna lietošanas gadījumā, cenšoties pārvarēt iedarbības samazināšanos, palielinot citu, ar ritonavīru kopā lietoto proteāzes inhibitoru devu, bieži radās aknu reakcijas.	darunavīra kombinācija nav ieteicama. Rifampicīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns 150 mg katru otro dienu	rifabutīna AUC** ↑ 55% rifabutīna C_{min}** ↑ NN rifabutīna C_{max}** ↔ darunavīra AUC ↑ 53% darunavīra C_{min} ↑ 68% darunavīra C_{max} ↑ 39% ** rifabutīna aktīvo formu (pirmzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summa Mijiedarbības pētījums liecināja par salīdzināmu rifabutīna dienas devas sistēmisko iedarbību, ārstējot tikai ar 300 mg vienu reizi dienā un 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās) kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru (600/100 mg divreiz dienā), un aktīvā metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna dienas devas iedarbība palielinājās aptuveni 10 reizes. Bez tam rifabutīna aktīvo formu (priekšzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summas AUC palielinājās 1,6 reizes, bet C_{max} bija salīdzināms. Nav datu par salīdzinājumu ar references devu pa 150 mg vienu reizi dienā. (Rifabutīns ir CYP3A inducētājs un substrāts.) Tika novērota darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja darunavīrs, ko lietoja vienlaikus ar 100 mg ritonavīra, tika lietots vienlaikus ar rifabutīnu [pa 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās)].	Pacientiem, kas lieto zāles kombinācijā ar darunavīru, ko lieto kopā ar ritonavīru, kombinēto preparātu, rifabutīna deva jāsamazina par 75% parastās devas 300 mg dienā [t.i. 150 mg rifabutīna katru otro dienu (reizi divās dienās)] un jāpastiprina ar rifabutīna lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība. Ja rodas problēmas ar lietošanas drošību, jāapsver nākamā rifabutīna dozes intervāla palielināšana un/vai rifabutīna līmeņa kontrole. Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu tuberkulozes ārstēšanu pacientiem, kas inficēti ar HIV. Pamatojoties uz darunavīra/ritonavīra drošības īpašībām, darunavīra sistēmiskās iedarbības palielināšanās dēļ rifabutīna klātbūtnē nav noteikti nepieciešama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem modeļiem, šāds devas samazinājums, proti, par 75%, piemērojams arī tad, ja pacienti saņem citādas rifabutīna devas, nevis 300 mg dienā. Darunavīrs, ko lieto kopā ar kobicistatu, un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI		
Dazatimīds Nilotinibs Vinblastīns Vinkristīns	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo pretaudzēju zāļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot kopā ar pastiprināto darunavīru, var būt paaugstināta šādu zāļu koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar šādu līdzekļu lietošanu parasti saistītās nevēlamās blakusparādības. Kombinējot kādu no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar pastiprināto darunavīru, jāievēro piesardzība.

Everolims Irinotekāns		Everolima vai irinotekāna un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns Lurazidons Pimozīds Sertindols	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A, CYP2D6 un/vai P-gp inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, var būt nepieciešams samazināt šādu zāļu devu. Pastiprinātā darunavīra un lurazidona, pimozīda vai sertindola vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
β-BLOKATORI		
Karvedilols Metoprolols Timolols	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo β-blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un β-blokatoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīniskais monitorings. Jāapsver iespēja lietot mazāku β-blokatora devu.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta. Sagaidāms, ka pastiprinātā darunavīra lietošana palielinās kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šīs zāles vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, ieteicama terapeitiskās iedarbības un blakusparādību klīniskā uzraudzība.
KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi, ko galvenokārt metabolizē CYP3A (arī betametazons, budezonīds, flutikazons, mometazons, prednizons, triamcinolons)	Flutikazons: klīniskā pētījumā, kurā veseli cilvēki lietoja ritonavīra kapsulas pa 100 mg divas reizes dienā vienlaikus ar 50 µg flutikazona propionāta intranazāli (4 reizes dienā) 7 dienas, flutikazona propionāta koncentrācija plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās par aptuveni 86% (90% TI: 82-89%). Stiprāka ietekme gaidāma, ja flutikazons tiek lietots inhalācijās. Pacientiem, kas lietojuši ritonavīru un flutikazonu inhalācijās vai intranazāli, ziņots par kortikosteroīdu sistēmisku iedarbību, tai skaitā Kušinga sindromu un nomāktu virsnieru darbību. Lielas flutikazona sistēmiskās iedarbības ietekme uz ritonavīra līmeni plazmā nav zināma. Citi kortikosteroīdi: mijiedarbība nav pētīta. Šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, ja tās lieto vienlaikus ar	Pastiprinātā darunavīra lietošana vienlaikus ar kortikosteroīdiem (visi ievadīšanas veidi), kurus metabolizē CYP3A var palielināt sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības, arī Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku. Vienlaicīga lietošana ar CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien pacientam iespējamā labvēlīgā iedarbība nepārsniedz risku, kura dēļ pacientus jākontrolē, vai nerodas sistēmiska kortikosteroīdu ietekme. Jāapsver citu kortikosteroīdu, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona, lietošana, īpaši

	pastiprināto darunavīru, radot pazeminātu kortizola koncentrāciju serumā.	ilgstošam periodam.
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Deksametazons var mazināt darunavīra koncentrāciju plazmā. (CYP3A inducēšana)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar pastiprināto darunavīru lietojams piesardzīgi.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta. Vienlaicīga bosentāna un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt bosentāna koncentrāciju plazmā. Paredzams, ka bosentāns pazeminās darunavīra un/vai tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Bosentānu lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru nelielās devās, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu. Darunavīru, ko lieto kopā ar kobicistatu, un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)		
NS3-4A proteāzes inhibitori		
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Pastiprinātais darunavīrs var pastiprināt grazoprevīra iedarbību. (CYP un OATP1B inhibīcija)	Vienlaicīga darunavīra lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka pastiprinātais darunavīrs var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B1/3 inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Sagaidāms, ka asinszāle mazinās darunavīra vai tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP450 inducēšana)	Pastiprināto darunavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>) saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāles preparātus, jāpārtrauc to lietošana un, ja iespējams, jānosaka vīrusu līmenis. Pārtraucot asinszāles preparātu lietošanu, var palielināties darunavīra (un arī ritonavīra) sistēmiskā iedarbība. Inducējošā ietekme var ilgt vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka, lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, izteikti palielināsies lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Palielināta lovastatīna vai simvastatīna koncentrācija plazmā var izraisīt miopātiju, tai skaitā rhabdmiolīzi. Tādēļ pastiprinātā darunavīra lietošana vienlaikus ar lovastatīnu un simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	atorvastatīna AUC ↑ 3-4 reizes atorvastatīna C _{min} ↑ ≈5,5-10 reizes atorvastatīna C _{max} ↑ ≈2 reizes # darunavīrs/ritonavīrs	Ja vēlams atorvastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar atorvastatīna devu 10 mg reizi dienā.

	atorvastatīna AUC ↑ 290%^Ω atorvastatīna C_{max} ↑ 319%^Ω atorvastatīna C_{min} NN^Ω ^Ω ar darunavīru/kobicistatu 800/150 mg	Atorvastatīna deva pakāpeniski jāpalielina, līdz tiek panākta vēlamā klīniskā reakcija
Pravastatīns 40 mg viena deva	pravastatīna AUC ↑ 81%[¶] pravastatīna C_{min} NN pravastatīna C_{max} ↑ 63% [¶] ierobežotā pētījuma dalībnieku apakšgrupā tika novērots piekārtīgs pieaugums	Ja nepieciešama pravastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo pravastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
Rosuvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	rosuvastatīna AUC ↑ 48% rosuvastatīna C_{max} ↑ 144% pamatojoties uz publicētajiem datiem par darunavīru/ritonavīru rosuvastatīna AUC ↑ 93%[§] rosuvastatīna C_{max} ↑ 277%[§] rosuvastatīna C_{min} NN[§] [§] ar darunavīru/kobicistatu 800/150 mg	Ja nepieciešama rosuvastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo rosuvastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI		
Lomitapīds	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā pastiprinātais darunavīrs varētu paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
H₂-RECEPTORU ANTAGONISTI		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C_{min} ↔ # darunavīra C_{max} ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar H₂-receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms Everolīms	Nav pētīta. Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, šo imūnsupresantu sistēmiskā iedarbība pastiprinās. (CYP3A inhibīcija)	Ja šie līdzekļi tiek lietoti vienlaikus, jānoteic imūnsupresīvā līdzekļa koncentrācija asinīs. Everolīma un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
INHALĒJAMIE BETA AGONISTI		
Salmeterols	Nav pētīta. Vienlaicīga salmeterola un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Vienlaikus lietot salmeterolu un pastiprināto darunavīru nav ieteicams. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto uz sirds – asinsvadu sistēmu attiecīgo blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15%	Sākot lietot metadonu vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, nav

reizi dienā	R(-) metadona $C_{\max}$ ↓ 24% darunavīrs/kobicistats turpretim var paaugstināt metadona koncentrāciju plazmā (skatīt kobicistata zāļu aprakstu).	nepieciešama metadona devas pielāgošana. Taču, vienlaikus lietojot ilgāku laiku, var būt nepieciešama metadona devas pielāgošana. Tādēļ ieteicama klīniska uzraudzība, jo dažiem pacientiem balstterapija var būt jāpielāgo.
Buprenorfīns/naloksons 8/2 mg–16/4 mg vienu reizi dienā	buprenorfīna AUC ↓ 11% buprenorfīna $C_{\min}$ ↔ buprenorfīna $C_{\max}$ ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna $C_{\min}$ ↑ 71% norbuprenorfīna $C_{\max}$ ↑ 36% naloksona AUC ↔ naloksona $C_{\min}$ ND naloksona $C_{\max}$ ↔	Norbuprenorfīna farmakokinētikas parametrus raksturojošo vērtību palielināšanās klīniskā nozīme nav noteikta. Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama, tomēr ieteicama rūpīga klīniska kontrole attiecībā uz opiātu toksitātes pazīmēm.
Fentanils Oksikodons Tramadols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka pastiprināts darunavīrs var paaugstināt šo pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un šo pretsāpju līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir ieteicama klīniska uzraudzība.
ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Drospirenona Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg reizi dienā)	drospirenona AUC ↑ 58% [€] drospirenona $C_{\min}$ NN [€] drospirenona $C_{\max}$ ↑ 15% [€] etinilestradiola AUC ↓ 30% [€] etinilestradiola $C_{\min}$ NN [€] etinilestradiola $C_{\max}$ ↓ 14% [€] [€] ar darunavīru/kobicistatu	Darunavīru un drospirenonu saturoša līdzekļa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija.
Etinilestradiols Noretindrons 35 µg/1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↓ 44% ^β etinilestradiola $C_{\min}$ ↓ 62% ^β etinilestradiola $C_{\max}$ ↓ 32% ^β noretindrona AUC ↓ 14% ^β noretindrona $C_{\min}$ ↓ 30% ^β noretindrona $C_{\max}$ ↔ ^β ^β ar darunavīru/ritonavīru	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus. Pacientēm, kas estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga estrogēnu deficīta klīniskās izpausmes.
OPIOĪDU ANTAGONISTI		
Nalokseģols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar nalokseģolu ir kontrindicēta.
5. TIPĀ FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI		
Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Avanafils Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbības pētījumā# pēc 100 mg sildenafili vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafili vienas devas lietošanas vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafili sistēmisko iedarbību.	Avanafila un pastiprinātā darunavīra kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citi PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar pastiprināto darunavīru jālieto piesardzīgi. Ja pastiprinātais darunavīrs jālieto vienlaikus ar sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafili reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48

		stundās, vardenafila reizes devu, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundās vai tadalafile reizes devā, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās.
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafils	Nav pētīta. Vienlaicīga sildenafilī vai tadalafile lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt sildenafilī vai tadalafile koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafilī deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafilī lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģīboņa) iespēja. Tādēļ pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar sildenafilī pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafile lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana nav ieteicama.
PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	#darunavīra AUC ↔ #darunavīra C _{min} ↔ #darunavīra C _{max} ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zolpidēms Midazolāms (perorāli) Triazolāms	Nav pētīta. Sedatīvos/ miega līdzekļus plaši metabolizē CYP3A. Lietojot vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, var ievērojami paaugstināties šādu zāļu koncentrācija. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīru, var būtiski paaugstināties šī benzodiazepīna koncentrācija. Dati par parenterāla midazolāma un citu proteāžu inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas plazmā paaugstināšanos 3–4 reizes.	Pastiprinātā darunavīra un sedatīvo/ miega līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība un jāapsver iespēja lietot mazāku sedatīva/ miega līdzekļa devu. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, tam jānotiek intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos ar nodrošinātu rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisko aprīkojumu, ja rastos elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Jāapsver iespēja pielāgot midazolāma devu, it īpaši, ja lieto vairāk par vienu midazolāma devu. Pastiprinātā darunavīra un triazolāma vai perorāla midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
UROLOĢISKĀS ZĀLES		
Fezoterodīns	Nav pētīta.	Lietot piesardzīgi. Kontrolēt, vai

Solifenacīns		nerodas fezoterodīna vai solifenacīna blakusparādības. Var būt nepieciešams samazināt fezoterodīna vai solifenacīna devas.
--------------	--	--

Pētījumi tika veikti, izmantojot mazākas darunavīra devas par ieteiktajām vai citu devu shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas").

† Darunavīra lietošanas efektivitāte un lietošanas drošums kombinācijā ar 100 mg ritonavīra un jebkuru citu PI (piemēram, (fos)amprenavīru un tipranavīru) HIV pacientiem nav noskaidrots. Atbilstoši aktuālām terapijas vadlīnijām divkārša terapija ar proteāzes inhibitoriem kopumā nav ieteicama.

‡ Pētījums tika veikts, izmantojot 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta reizi dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu par antiretrovīrālo līdzekļu lietošanu HIV infekcijas terapijā grūtniecēm un šāda veida HIV vertikālās nodošanas riska mazināšanu jaundzimušajam, jāņem vērā gan dati no pētījumiem ar dzīvniekiem, gan klīniskā pieredze ar grūtniecēm.

Nav veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi par grūtniecības iznākumu ar darunavīra lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem tieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Lietojot darunavīru/kobicistatu 800/150 mg grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tas var būt saistīts ar palielinātu risku, ka terapija būs neveiksmīga un ka HIV tiks nodots bērnam. Tādēļ terapiju ar darunavīru/kobicistatu grūtniecības laikā sākt nav atļauts, un sievietēm, kurām darunavīra/kobicistata lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu shēmu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai darunavīrs izdalās cilvēka krūts pienā. Pētījumi ar žurkām liecina, ka darunavīrs izdalās pienā un augstā līmenī (1000 mg/kg/dienā) rada toksicitāti. Mātes, kurām zīdīšanas laikā jālieto Darunavir Krka d.d. jāinformē, ka viņas nekādā gadījumā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdāinim iespējama gan HIV transmisija, gan nevēlamās blakusparādības.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par darunavīra ietekmi uz auglību cilvēkam. Žurkām, kas saņēma darunavīru, nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Darunavīra kombinācijā ar kobicistatu vai ritonavīru neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr dažiem pacientiem darunavīra un kobicistata vai ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošanas laikā novērots reibonis; tas jāņem vērā, apsverot pacienta spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma datu kopsavilkums

Klīniskās izstrādes programmas (N=2613 terapiju iepriekš saņēmuši pacienti, kas sāka darunavīra/ritonavīra lietošanu pa 600/100 mg divas reizes dienā) laikā vismaz viena blakusparādība radās 51,3% pētījuma dalībnieku. Kopējais vidējais terapijas ilgums pētījuma dalībniekiem bija 95,3 nedēļas. Klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos biežākās ziņotās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, izsitumi, galvassāpes un vemšana. Biežākās nopietnās blakusparādības bija akūta nieru mazspēja, miokarda infarkts, imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms, trombocitopēnija, osteonekroze, caureja, hepatīts un pireksija.

Saskaņā ar 96. nedēļā veiktās analīzes rezultātiem, darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma dati terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, to lietojot pa 800/100 mg katru dienu, bija līdzīgi darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma datiem terapiju iepriekš saņēmušiem pacientiem, to lietojot pa 600/100 mg divas reizes dienā. Izņēmums ir slikta dūša, kas biežāk radās terapiju nesaņēmušiem pētījuma dalībniekiem. To noteica vieglas intensitātes slikta dūša. 192. nedēļā analizējot datus, kas iegūti par terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kas vidēji 162,5 nedēļas tika ārstēti ar 800/100 mg darunavīru/ritonavīru vienu reizi dienā, jauna informācija par lietošanas drošuma datiem netika iegūta.

3. fāzes klīniskā pētījuma GS-US-216-130 laikā ar darunavīru/kobicistatu (N=343 iepriekš neārstētas un iepriekš ārstētas pētāmās personas) 66,5% pētāmo personu radās vismaz viena nevēlama blakusparādība. Vidējais ārstēšanas ilgums bija 58,4 nedēļas. Biežāk ziņotās blakusparādības bija caureja (28%), slikta dūša (23%) un izsitumi (16%). Smagas blakusparādības ir cukura diabēts, paaugstināta jutība (pret zālēm), imūnsistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms, izsitumi un vemšana.

Informāciju par kobicistatu lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

Tabulā sakārtots blakusparādību saraksts

Blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmas klasēm (SOC) un biežuma kategorijām. Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Darunavīra/ritonavīra lietošanas laikā novērotās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Biežuma grupa	
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
retāk	<i>herpes simplex</i>
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	trombocitopēnija, neitropēnija, anēmija, leukopēnija
reti	palielināts eozinofilu skaits
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	imūnās sistēmas reaktivēšanās iekaisuma sindroms, paaugstināta jutība (pret zālēm)
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	hipotireoze, paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona līmenis asinīs
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	cukura diabēts, hipertrigliceridēmija,

retāk	hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija podagra, anoreksija, samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa, hiperglikēmija, insulīnrezistence, pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis, palielināta ēstgriba, polidipsija, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
bieži	bezmiegs
retāk	depresija, dezorientācija, trauksme, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, nakts murgi, pavājināta dzimumtieksme
reti	apjukuma stāvoklis, noskaņojuma pārmaiņas, nemiers
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	galvassāpes, perifērā neiropātija, reibonis
retāk	letarģija, parestēzijas, hipoestēzija, garšas sajūtas pārmaiņas, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, miegainība
reti	sinkope, krampji, apēcizija, miega fāzu ritma traucējumi
<i>Acu bojājumi</i>	
retāk	konjunktīvas hiperēmija, sausas acis
reti	redzes traucējumi
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
retāk	vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
retāk	miokarda infarkts, stenokardija, pagarināts, elektrokardiogrammas QT intervāls, tahikardija
reti	akūts miokarda infarkts, sinusa bradikardija, palpīcijas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	hipertensija, pietvīkums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
retāk	elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums
reti	iesnas
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	caureja
bieži	vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, flatulence
retāk	pankreatīts, gastrīts, gastroezofageālā atvīlņa slimība, čūlainais stomatīts, rīstīšanās, sausums mutē, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, paaugstināts lipāzes līmenis, atraugas, mutes disestēzija
reti	stomatīts, asiņu vemšana, heilīts, sausas lūpas, mēles aplikums
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	

bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
retāk	hepatīts, citolītisks hepatīts, aknu steatoze, hepatomegālija, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi un niezoši izsitumi), nieze
retāk	angioedēma, ģeneralizēti izsitumi, alerģisks dermatīts, nātrene, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, alopēcija, pinnes, sausa āda, nagu pigmentācija
reti	DRESS, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, dermatīts, seborejsks dermatīts, ādas bojājumi, kserodermija
nav zināmi	toksiskā epidermālā nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artrāģija, sāpes ekstremitātē, osteoporoze, paaugstināts kreatīnīna līmenis asinīs
reti	skeleta muskuļu stīvums, artrīts, locītavu stīvums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
retāk	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nierakmeņi, kreatīnīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, proteinūrija, bilirubinūrija, dizūrija, niktūrija, pollakūrija
reti	samazināts kreatīnīna klīrenss nierēs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
bieži	astēnija, nogurums
retāk	drudzis, sāpes krūtīs, perifēra tūska, savārgums, karstuma sajūta, aizkaitināmība, sāpes
reti	drebuļi, patoloģiskas sajūtas, kseroze

Pieaugušiem pacientiem novērotās darunavīra/kobicistata izraisītās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
bieži	paaugstināta jutība pret zālēm
retāk	imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	anoreksija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
bieži	patoloģiski sapņi

<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
ļoti bieži	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	caureja, slikta dūša
bieži	vemšana, sāpes vēderā, vēdera apjoma palielināšanās, dispepsija, flatulence, aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās
retāk	akūts pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	paaugstināts aknu enzīmu līmenis
retāk	hepatīts*, citolītisks hepatīts*
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti bieži	izsitumi (arī makulāri, makulopapulāri, papulāri, eritematozi, niezoši izsitumi, ģeneralizēti izsitumi un alerģisks dermatīts)
bieži	angioedēma, nieze, nātrene
reti	reakcija uz zālēm ar tādām izpausmēm kā eozinofīlija un sistēmiski simptomi*, Stīvensa-Džonsona sindroms*
nav zināms	toksiska epidermas nekrolīze*, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze*
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
bieži	muskuļu sāpes
retāk	osteonekroze *
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
retāk	ginekomastija*
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
bieži	nespēks
retāk	astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

* šīs zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības nav aprakstītas darunavīra un kobicistata kombinācijas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas darunavīra un ritonavīra kombinācijas lietošanas laikā, tādēļ ir paredzamas arī darunavīra un kobicistata kombinācijas lietošanas laikā.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Izsitumi

Klīniskos pētījumos izsitumi bija galvenokārt viegli vai vidēji izteikti, bieži radās pirmo četru terapijas nedēļu laikā un, turpinot zāļu lietošanu, izzuda. Smagu ādas reakciju gadījumā skatīt brīdinājumu 4.4. apakšpunktā. Vienas grupas pētījumā, kurā tika pētīta darunavīra lietošana pa 800 mg reizi dienā kombinācijā ar kobicistatu pa 150 mg reizi dienā un citiem antiretrovīriem līdzekļiem, 2,2% pacientu pārtrauca ārstēšanu izsitumu dēļ.

Raltegravīra klīniskās izstrādes programmā izsitumi neatkarīgi no to cēloņa biežāk radās terapiju iepriekš saņēmušiem pacientiem darunavīra/ritonavīra un raltegravīru saturošu shēmu grupās nekā pacientiem, kas lietoja darunavīru/ritonavīru bez raltegravīra vai raltegravīru bez darunavīra/ritonavīra. Izsitumi, kas pēc pētnieka uzskata bija saistīti ar zāļu lietošanu, radās līdzīgi bieži. Pēc zāļu kopējās iedarbības standartizēts izsitumu (visu cēloņu izraisītu) biežums bija attiecīgi 10,9, 4,2 un 3,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem (PG); savukārt ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu biežums bija attiecīgi 2,4, 1,1

un 2,3 gadījumi uz 100 PG. Klīniskos pētījumos novērotie izsitumi bija viegli vai vidēji izteikti, un to dēļ terapija netika pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Patoloģija skeleta-muskuļu sistēmā

Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ticis ziņots par kaulu nekrozes gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar vispārēji zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai antiretrovirālās terapijas kombināciju ilgstošu lietošanu. Šo gadījumu biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas antiretrovirālās terapijas (KART) sākumā var novērot iekaisuma atbildes reakciju uz asimptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana pacientiem ar hemofīliju

Ir bijuši ziņojumi par paaugstinātu spontānu asiņošanu hemofīlijas pacientiem, kuri saņem antiretrovirālos proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošuma vērtējums pēc darunavīra un ritonavīra kombinācijas lietošanas pediatriem pacientiem ir balstīts uz 48 nedēļu lietošanas drošuma datu analīzi trijos II fāzes klīniskajos pētījumos. Tika vērtētas šādas pacientu populācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- 80 ART lietojuši ar HIV-1 inficēti pediatriki vecumā no 6 līdz 17 gadiem un ar vismaz 20 kg ķermeņa masu, kas divas reizes dienā lietoja darunavīra tabletes un ritonavīru mazā devā kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 21 ART iepriekš lietojis, ar HIV-1 inficēts pediatrisks pacients vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg (16 dalībnieku ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg) divas reizes dienā lietoja darunavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai ar mazas devas ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 12 ar HIV-1 inficēti, ART nesaņēmuši bērni vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Šie pacienti kombinācijā ar citiem pretrretrovīrusu preparātiem vienu reizi dienā saņēma darunavīra tabletes un mazu ritonavīra devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kopumā lietošanas drošuma īpašības šiem pediatriem pacientiem līdzinājās pieaugušo grupā novērotajām lietošanas drošuma īpašībām.

Darunavīra un kobicistata kombinācijas lietošanas drošums pediatriem pacientiem ir vērtēts, klīniskajā pētījumā GS-US-216-0128 iesaistot pusaudžus no 12 līdz 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (iepriekš ārstēti, ar viroloģisku nomākumu, n = 7). Šajā pētījumā, analizējot lietošanas drošumu pusaudžiem un to salīdzinot ar zināmo darunavīra un kobicistata lietošanas drošumu pieaugušajiem, nav atklātas nekādas jaunas ar lietošanas drošumu saistītas problēmas.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu

Starpt 1968 ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīra un ritonavīra kombināciju 600/100 mg divas reizes dienā, 236 pacienti bija inficēti arī ar hepatītu B vai C. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem vairāk iespējama sākotnēja aknu transamināžu paaugstināšanās, kam nepieciešama terapija, nekā tiem, kuriem nav hronisks vīrusu hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cilvēkiem akūtas pārdozēšanas pieredze ar darunavīra un kobicistata vai ritonavīra mazas devas kombināciju ir ierobežota. Veseliem brīvprātīgajiem pēc līdz pat 3200 mg iekšķīgi lietojama darunavīra šķīduma reizes devas saņemšanas un līdz pat 1600 mg darunavīra tablešu formas saņemšanas kopā ar ritonavīru nevēlamus simptomātiskus efektus nekonstatēja.

Nav specifiska antidota, kas būtu lietojams pēc darunavīra pārdozēšanas. Darunavīra pārdozēšanas terapija sastāv no uzturošiem pasākumiem, ieskaitot vitālo pazīmju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Tā kā darunavīrs lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, dialīzei nav lielas nozīmes aktīvās vielas izvadīšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE10.

Darbības mehānisms

Darunavīrs ir HIV-1 proteāzes dimerizācijas un katalītiskās aktivitātes inhibitors ($KD\ 4,5 \times 10^{-12}M$). Tas selektīvi inhibē HIV kodēto Gag-Pol poliproteīnu šķelšanos ar vīrusu inficētās šūnās, tādējādi novēršot nobriedušu infekciozu vīrusu daļiņu veidošanos.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Darunavīrs ir efektīvs pret HIV-1 laboratoriskiem celmiem un klīniskiem izolātiem, HIV-2 laboratoriskiem celmiem akūti inficētās T-šūnu līnijās, cilvēka perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās un cilvēka monocītos/makrofāgos ar vidējiem EC_{50} rādītājiem robežās no 1,2 līdz 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavīram piemīt pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret plašu HIV-1 grupas M paneli (A, B, C, D, E, F, G) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} rādītājiem robežās no <0,1 līdz 4,3 nM.

Šie EC_{50} rādītāji atrodas zem 50% šūnu toksicitātes koncentrācijas robežām 87 μM līdz >100 μM .

Rezistence

Pret darunavīru rezistentu vīrusa formu selekcija no HIV-1 savvaļas tipa vīrusa *in vitro* prasīja ilgu laiku (>3 gadiem). Selekcionētais vīruss darunavīra klātbūtnē, koncentrācijā, kas pārsniedza 400 nM, nebija spējīgs augt. Šādos apstākļos selekcionētam vīrusam ar pazeminātu jutību pret darunavīru (robežās: 23-50- kārtīgi) bija raksturīga proteāzes gēna 2 līdz 4 aminoskābju aizstāšana. Selekcijas eksperimentā izplatošos vīrusu samazināto jutību pret darunavīru nevar skaidrot ar šādu proteāžu mutāciju rašanos.

Klīnisko pētījumu dati (pētījuma *TITAN*, kā arī apvienoto pētījuma *POWER 1, 2 un 3* un pētījuma *DUET 1 un 2* rezultātu analīzes dati) par pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ART, norāda, ka

viroloģiskā atbildreakcija uz darunavīru, to lietojot kopā ar mazu ritonavīra devu, bija vājāka gadījumos, kad pacientiem pirms terapijas sākuma bija vai terapijas laikā attīstījās 3 vai vairākas darunavīra RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vai M, T74P, L76V, I84V un L89V).

Sākotnējās darunavīra EC₅₀(FC) kārtas palielināšana bija saistīta ar vājāku viroloģisko atbildreakciju. Tika identificēta augstākā un zemākā klīniskā robeža – 10 un 40. Izolāti, kuriem sākotnējā FC ir ≤ 10, ir jutīgi. Izolāti, kuru FC ir > 10 līdz 40, ir mazāk jutīgi. Izolāti, kuru FC ir > 40, ir rezistenti (skatīt klīniskos rezultātus).

Pirms terapijas sākuma pret tipranavīru jutīgi vīrusi, kas pēc rikošeta reakcijas izraisītas viroloģiskas neveiksmes izolēti no pacientiem, kas lietoja pa 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā, pēc šādas ārstēšanas lielākajā daļā gadījumu joprojām bija jutīgi pret tipranavīru.

HIV vīrusu rezistences attīstība visretāk novērota ART vēl nesaņēmušiem pacientiem, kas pirmo reizi ārstēti ar darunavīru kombinācijā ar citiem ART līdzekļiem.

Turpmākajā tabulā atbilstoši pētījuma ARTEMIS, ODIN un TITAN rezultātiem parādīta HIV-1 proteāzes mutāciju attīstība un jutības pret PI zudums viroloģiskas neveiksmes gadījumos.

	ARTEMIS 192. nedēļa	ODIN 48. nedēļa		TITAN 48. nedēļa
	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=343	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=294	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā N=296	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā N=298
Kopējais viroloģisko neveiksmju skaits ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Pacienti, kam novērots rikošets	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacienti, kam nekad nav novērots vīrusu nomākums	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā beigās, attīstījās mutācijas ^b pētījuma beigās, n/N				
Primārās (nozīmīgās) PI mutācijas	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā beigās, kas uzrāda jutības pret PI zudumu pētījuma beigās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N				
PI				
darunavīrs	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavīrs	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavīrs	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavīrs	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavīrs	0/39	1/58	0/40	0/23
sahinavīrs	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavīrs	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Pēc VN nekorigēto TLOVR algoritmu pamato HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopijas/ml, izņemot pētījumu *TITAN* (HIV-1 RNS koncentrācija < 400 kopijas/ml)

^b IAS-USA saraksti

ART iepriekš nelietojušiem pacientiem, kas pirmo reizi tika ārstēti ar darunavīru/kobicistatu reizi dienā kombinācijā ar citiem ART, un ART iepriekš saņēmušiem pacientiem bez darunavīra *RAM*, kas saņēma darunavīru/kobicistatu kombinācijā ar citiem ART, novērota rezistentu HIV-1 vīrusu veidošanās nelielā daudzumā. Tabulā tālāk parādīta HIV-1 proteāzes mutāciju un rezistences pret PI veidošanās viroloģiski neveiksmīgas terapijas gadījumā GS-US-216-130 pētījuma beigās.

GS-US-216-130 48. nedēļa		
	Iepriekš neārstēti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā N=295	Iepriekš ārstēti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā N=18
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, ^a un dati par genotipu, kad attīstījās mutācijas pētījuma beigās, n/N		
Primārās (nozīmīgās) PI mutācijas	0/8	1/7
PI <i>RAM</i>	2/8	1/7
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, ^a un dati par fenotipu, kad bijusi rezistence pret PI pētījuma beigās, n/N		
HIV PI		
darunavīrs	0/8	0/7
amprenavīrs	0/8	0/7
atazanavīrs	0/8	0/7
indinavīrs	0/8	0/7
lopinavīrs	0/8	0/7
sahinavīrs	0/8	0/7
tipranavīrs	0/8	0/7

^a Viroloģiska neveiksme bija definēta kā nekad nenomākts: apstiprināta HIV-1 RNS < 1 log₁₀ samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli un ≥ 50 kopiju/ml 8. nedēļā, vai košeta: HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml, pēc tam apstiprināts HIV-1 RNS to ≥ 400 kopiju/ml vai apstiprināta > 1 log₁₀ HIV-1 RNS palielināšanās, salīdzinot ar zemāko līmeni; lietošanas pārtraukšana ar HIV-1 RNS ≥ 400 kopijas/ml pārdēja vizītē.

^b IAS-USA saraksti

^c GS-US216-130 pētījumā sākotnējais fenotips nebija pieejams

Krustotā rezistence

Darunavīra FC bija mazāk kā 10 90% no 3309 klīniskajiem izolātiem, kas rezistenti pret amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru un/vai tipranavīru, liecinot, ka vairums pret PI rezistentu vīrusu saglabā jutību pret darunavīru.

Pētījumā *ARTEMIS* viroloģiskās neveiksmes gadījumos netika novērota krustota rezistence pret citiem PI. Viroloģiskās neveiksmes gadījumos GS-US-216-130 pētījumā netika novērota krustota rezistence ar citiem HIV PI.

Klīniskie rezultāti

Kobicistata darunavīra farmakokinētiku pastiprinošā iedarbība vērtēta 1. fāzes pētījumā veselām pētāmām personām, kas saņēma 800 mg darunavīra ar vai nu 150 mg kobicistatu vai ritonavīru pa 100 mg vai ar farmakokinētisko pastiprinātāju vienu reizi dienā. Darunavīra līdzsvara stāvokļa citu farmakokinētiskās raksturlielumi bija līdzīgi, pastiprinot ar kobicistatu un ritonavīru. Informāciju par kobicistatu lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

Pieaugušie pacienti

800 mg darunavīra, lietota reizi dienā kopā ar 150 mg kobicistata reizi dienā, efektivitāte ART iepriekš nesaņēmušiem un ART saņēmušiem pacientiem

GS-US-216-130 ir vienas grupas, atklāts, 3. fāzes pētījums, kurā vērtēta darunavīra farmakokinētika, lietošanas drošums, panesamība un efektivitāte, lietojot kopā ar kobicistatu, 313 HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem (295 iepriekš neārstētiem un 18 iepriekš ārstētiem). Šie pacienti saņēma darunavīru pa 800 mg reizi dienā kombinācijā ar kobicistatu pa 150 mg reizi dienā kopā ar pētnieka izvēlētu fona shēmu, kas sastāvēja no 2 aktīviem NRTI.

HIV-1 inficētiem pacientiem, kas bija piemēroti šim pētījumam, bija skrīninga genotips, kas liecināja, ka nav darunavīra RAM un plazmā ir HIV-1 RNS $\geq 1\ 000$ kopiju/ml. Tabulā tālāk parādīti efektivitātes dati no 48 nedēļu analīzēm GS-US-216-130 pētījumā.

Iznākumi 48. nedēļā	GS-US-216-130		
	Iepriekš neārstēti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā + OBR N=295	Iepriekš ārstēti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā + OBRN=18	Visi pacienti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā + OBRN=313
HIV-1 RNA < 50 kopiju/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
vidējā HIV-1 RNS log pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli (log ₁₀ kopijas/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ šūnu skaita vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli ^b	+174	+102	+170

^a Pieņemumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

^b Pēdējais novērojums ar sekojošu konsekvenci

800 mg darunavīra vienu reizi dienā kombinācijas ar 100 mg ritonavīru vienu reizi dienā efektivitāte pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši ART

Darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienu reizi dienā lietošanas efektivitāti pierāda analīzes dati par rezultātiem, kas randomizēta, kontrolēta nemaskēta III fāzes pētījuma ARTEMIS 192 nedēļu laikā iegūti par antiretrovīru terapiju agrāk nesaņēmušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, salīdzinot darunavīra/ritonavīra 800/100 mg lietošanu vienu reizi dienā un lopinavīra/ritonavīra 800/200 mg lietošanu (lietojot vienu vai divas reizes dienā). Abās grupās tika lietota fiksēta fona shēma – pa 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta un 200 mg emtricitabīna vienu reizi dienā.

Turpmāka tabulā parādīti pētījuma ARTEMIS 48. un 96. nedēļā veiktās efektivitātes analīzes dati:

ARTEMIS						
Rezultāti	48. nedēļa ^a			96. nedēļa ^b		
	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=343	Lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā N=346	Terapijas atšķirība (atšķirības 95 % TI))	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=343	Lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā N=346	Terapijas atšķirība (atšķirības 95 % TI))
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^c Visi pacienti	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

Pirms terapijas HIV-RNS < 100 000	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
Pirms terapijas HIV-RNS ≥ 100 000	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
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits < 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
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits ≥ 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
vidējās CD4+ cell šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Datus pamato 48. nedēļā veiktās analīzes

^b Datus pamato 96. nedēļā veiktās analīzes

^c Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

^d Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

^e Attiecībā uz pacientiem, kuri nepabeidza dalību, pastāv pieņēmums par neveiksmi. Attiecībā uz pacientiem, kuri priekšlaikus pārtrauca dalību pētījumā, pastāv pieņēmums, ka izmaiņas vienādas ar nulli.

Tas, ka terapija ar darunavīru/ritonavīru nodrošina viroloģisko atbildreakciju, kas nav sliktāka un definēta kā pacientu, kuru plazmā HIV-1 RNS koncentrācija mazāka par 50 kopijām/ml, procentuālais daudzums, ar 48. nedēļā veiktās analīzes rezultātiem tika pierādīts (izmantojot iepriekš definētu 12% līdzvērtības robežu) gan ārstēto pacientu (ITT), gan protokola (OP) populācijā. Šos rezultātus apstiprināja datu analīzes rezultāti pēc 96 nedēļas ilgas terapijas pētījuma ARTEMIS laikā. Pētījumā ARTEMIS šie rezultāti saglabājās līdz 192 nedēļas ilgas terapijas laikā.

Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā kombinācijas ar 100 mg ritonavīru vienu reizi dienā efektivitāte pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši ART

ODIN ir randomizēts, nemaskēts III fāzes pētījums, kura laikā tiek salīdzināta 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana vienu reizi dienā un 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana divas reizes dienā ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, attiecībā uz ko genotipa rezistences skrīninga laikā nav konstatēta RAM (t.i., V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V vai L89V), kas saistīta ar rezistenci pret darunavīru, un HIV-1 RNS kopiju koncentrācija > 1000 kopijas/ml. Efektivitātes analīzes rezultāti pamatojas uz 48 nedēļas ilgu ārstēšanu (skatīt turpmāko tabulu). Abās grupās tika izmantota optimizēta pamatterapijas shēma (OPTS) ar ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Rezultāti	Darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā + OPTS N=294	Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā + OPTS N=296	Ārstēšanas atšķirība (atšķirība 95% TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS pirms pētījuma sākuma (kopijas/ml) < 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)

≥ 100 000			
CD4+ šūnu skaits pirms pētījuma sākuma (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Pēc HIV-1 vīrusa celma			
B tips	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
AE tips	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
C tips	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Cits ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš pētījuma (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

^b Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

^c Celmi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF un CRF06_CPX

^d Vidējās atšķirības

^e Pēdējais novērojums ar sekojošu konsekvenci

Tika pierādīts, ka pēc 48 nedēļas ilgas 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanas vienu reizi dienā, salīdzinot ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā, viroloģiskā atbildreakcija, kas definēta kā pacientu procentuālā daļa, kam HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 50 kopijas/ml, gan *ITT*, gan *OP* populācijā ir līdzvērtīga (izmantojot iepriekš definēto 12% līdzvērtības robežu).

ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), ≥ 100 000 HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10⁶/l, lietot 800/100 mg darunavīru/ritonavīru vienu reizi dienā nav atļauts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti.

Pediatriski pacienti

ART nesaņēmuši pediatriski pacienti 12–< 18 gadu vecumā un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg
DIONE ir nemaskēts II fāzes pētījums, lai novērtētu darunavīra un mazas ritonavīra kombinācijas farmakokinētiku, lietošanas drošumu, panesamību un efektivitāti ART nesaņēmušiem ar HIV-1 inficētiem 12–< 18 gadus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg. Šie pacienti kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem vienu reizi dienā saņēma attiecīgi pa 800 un 100 mg darunavīra un ritonavīra. Viroloģiskā atbildreakcija tika definēta kā plazmā esošās HIV-1 vīrusu RNS slodzes samazināšanās par vismaz 1,0 log₁₀ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

DIONE	
<i>Rezultāti pēc 48 nedēļām</i>	Darunavīrs/ritonavīrs N=12
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ šūnu skaita procentuālās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ^b	14
CD4+ šūnu skaita pārmaiņas kopš pētījuma sākuma ^b	221
Plazmā novērotās vīrusu slodzes samazināšanās par ≥ 1,0 log ₁₀ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	100%

^a Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu.

^b Attiecībā uz pacientiem, kuri nepabeidza dalību, pastāv pieņēmums par neveiksmi. Attiecībā uz pacientiem, kuri priekšlaikus pārtrauca dalību pētījumā, pastāv pieņēmums, ka izmaiņas vienādas ar nulli.

Nemaskētā II/III fāzes pētījumā GS-US-216-0128 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata devu (atsevišķu tablešu veidā) un vismaz divu NRTI kombinācijas efektivitāte, lietošanas drošums un farmakokinētika tika vērtēta, iesaistot septiņus ar HIV-1 inficētus iepriekš ārstētus viroloģiski nomāktus pusaudzus, kuru ķermeņa masa bija vismaz 40 kg. Pacienti vismaz trīs mēnešus bija saņēmuši stabilu pretretrovīrusu shēmu, kurai tika izmantota darunavīra, ritonavīra un divu NRTI kombinācija. Viņiem ritonavīra lietošana tika aizstāta ar 150 mg kobicistata devu vienu reizi dienā un turpmāk darunavīra (n = 7) un divu NRTI kombināciju.

ART iepriekš saņēmušiem viroloģiski nomāktiem pusaudžiem 48. nedēļā novērotie viroloģiskie iznākumi	
GS-US-216-0128	
Iznākumi 48. nedēļā	Darunavīrs/kobicistats + vismaz divi NRTI (n = 7)
< 50 HIV-1 RNS kopiju/ml (FDA Snapshot algoritms)	85,7% (6)
CD4+ šūnu skaita procentuālo pārmaiņu mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu ^a	-6,1%
CD4+ šūnu skaita pārmaiņu mediāna kopš pētījuma sākuma ^a	-542 šūnas/mm ³

^a Nav iekļauts (novērojumu dati).

Informāciju par pārējiem klīnisko pētījumu rezultātiem, kas iegūti par ART iepriekš saņēmušiem pieaugušajiem, skatīt Darunavir Krka d.d. 600 mg tablešu zāļu aprakstu.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Klīniskajā pētījumā ar 36 grūtniecēm (18 katrā grupā) tika izvērtēta darunavīra/ritonavīra (600/100 mg divas reizes dienā vai 800/100 mg vienu reizi dienā) lietošana kombinācijā ar pamata terapiju otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Viroloģiskā atbildes reakcija saglabājās abās grupās visu pētījuma periodu. 31 grūtniecei, kura turpināja antiretrovirālo terapiju līdz dzemdībām, piedzimušajiem zīdaiņiem nenovēroja transmisiju no mātes uz bērnu. Jaunas klīniski nozīmīgas lietošanas drošuma atrades, salīdzinot ar zināmo darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma profilu HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, netika konstatētas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot kopā ar kobicistatu vai ritonavīru, tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un HIV-1 inficētiem pacientiem. HIV-1 inficētiem pacientiem darunavīra iedarbība bija spēcīgāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Pastiprinātu darunavīra iedarbību uz HIV-1 inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem subjektiem, var izskaidrot ar augstāku α 1-skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas α 1-skābo glikoproteīnu un paaugstinās plazmas koncentrācija.

Darunavīrs primāri metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Kobicistats un ritonavīrs inhibē CYP3A, tādējādi būtiski palielinot darunavīra plazmas koncentrāciju.

Informāciju par kobicistata farmakokinētiskajām īpašībām lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

Uzsūkšanās

Darunavīrs ātri uzsūcas pēc perorālas lietošanas. Darunavīra maksimālā plazmas koncentrācija zemas devas ritonavīra klātbūtnē parasti tiek sasniegta 2,5-4,0 stundu laikā.

Absolūtā perorālās 600 mg darunavīra (viena paša) reizes devas biopieejamība bija apmēram 37%, 100 mg ritonavīra divreiz dienā klātbūtnē tā palielinājās līdz apmēram 82%. Vidējais ritonavīra farmakokinētiskā pastiprinājuma efekts bija apmēram 14-kārtīga darunavīra sistēmiskās iedarbības

pastiprināšanās, ja 600 mg darunavīra reizes deva tika lietota perorāli kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot tukšā dūšā, darunavīra relatīvā biopieejamība kobicistata vai zemas devas ritonavīra klātbūtnē ir zemāka, nekā lietojot ēšanas laikā. Tāpēc darunavīra tabletes jālieto kopā ar kobicistatu vai ritonavīru ēšanas laikā. Ēdiena veids neietekmē darunavīra iedarbību.

Izkliede

95% darunavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Darunavīrs saistās galvenokārt ar plazmas α 1-skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izklijes daudzums vienam bija $88,1 \pm 59,0$ l (vidēji $\pm$ SN) un palielinājās par $131 \pm 49,9$ l (vidēji $\pm$ SN), ja pievienoja 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Biotransformācija

Eksperimentos ar cilvēka aknu mikrosomām *in vitro* konstatēja, ka darunavīrs metabolizējas galvenokārt oksidācijas ceļā. Darunavīra metabolisms notiek galvenokārt ar hepātiskās CYP sistēmas starpniecību un gandrīz ekskluzīvi ar šīs sistēmas izozīmu CYP3A4. 14 C-darunavīra pētījums ar veseliem brīvprātīgajiem pierādīja, ka lielāko radioaktivitātes daļu plazmā pēc 400/100 mg darunavīra ar ritonavīru reizes devas nodrošina sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam identificēti vismaz 3 oksidatīvie darunavīra metabolīti. Visiem konstatēta aktivitāte pret savvaļas HIV, kas ir 10 reizes mazāka par darunavīra aktivitāti.

Eliminācija

Pēc 400/100 mg 14 C-darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās 14 C-darunavīra devas var atrast izkārnījumos un urīnā. Neizmaiņītā veidā izkārnījumos un urīnā atrod apmēram 41,2% un attiecīgi 7,7% darunavīra devas. Lietojot kopā ar ritonavīru, darunavīra terminālās eliminācijas pusperiods bija apmēram 15 stundas.

Darunavīra viena paša (150 mg) intravenozais klīrenss bija 32,8 l/h, bet kopā ar zemas devas ritonavīru – 5,9 l/h.

Speciālas populācijas

Pediatriskā populācija

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, to divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, 74 terapiju saņēmušiem pediatriskiem pacientiem, kas bija 6 - 17 gadus veci un kuru ķermeņa masa bija vismaz 20 kg, liecināja, ka pēc ķermeņa masas noteiktās darunavīra/ritonavīra lietotās devas radīja darunavīra kopējo iedarbību, kas pielīdzināma tā iedarbībai pieaugušajiem, kas lieto darunavīru/ritonavīru pa 600/100 mg divreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Terapiju iepriekš saņēmušiem 14 pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz < 20 kg darunavīra farmakokinētika, divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, liecināja, ka atkarībā no ķermeņa masas noteiktas devas panāca darunavīra kopējo iedarbību, kas bija pielīdzināma tā kopējai iedarbībai pieaugušajiem, kuri lieto darunavīru/ritonavīru pa 600/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kombinācijā ar ritonavīru lietota darunavīra farmakokinētika, kas tika novērota ART nesaņēmušiem 12 bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, parādīja, ka darunavīra/ritonavīra lietošana pa 800/100 mg vienu reizi dienā izraisa darunavīra iedarbības intensitāti, kas sasniegta pieaugušajiem, kuri vienu reizi dienā lieto darunavīra/ritonavīru pa 800/100 mg. Tādēļ tādas pašas vienu reizi dienā lietojamās devas var izmantot iepriekš ārstētiem 12–< 18 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kam nav ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju (*DRV-RAM*)* un HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 100 000 kopiju/ml un CD4+ šūnu skaits ir $\geq 100 \times 10^6/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Kombinācijā ar ritonavīru vienu reizi dienā lietota darunavīra farmakokinētika 10 jau iepriekš ārstētiem pediatriem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz < 20 kg liecina, ka devas, pamatojoties uz ķermeņa masu, nodrošināja līdzīgu darunavīra kopējo iedarbību kā pieaugušajiem, kuri lietoja darunavīru/ritonavīru 800/100 mg devās vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turklāt farmakokinētiskie modeļi un darunavīra kopējās iedarbības simulācija pediatriem pacientiem vecumā no 3 līdz < 18 gadiem apstiprināja tādu darunavīra kopējo iedarbību, kāda novērota klīniskajos pētījumos, un ļāva noteikt darunavīra/ritonavīra lietošanas shēmu vienu reizi dienā ar devu atkarībā no ķermeņa masas pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuri vai nu iepriekš nav saņēmuši ART, vai ir jau iepriekš ārstēti, kuriem nav DRV-RAM* un kuriem HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir < 100 000, bet CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnām $\times 10^6/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Pētījumā GS-US-216-0128 ar septiņiem pusaudžiem no 12 līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa bija vismaz 40 kg, ir pētīti farmakokinētikas rādītāji pediatriem pacientiem pēc vienlaicīgas 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata devu lietošanas. Pēc darunavīra lietošanas novērotā ģeometriski vidējā iedarbības intensitāte (AUC_{τ}) pusaudžu organismā salīdzinājumā ar iedarbības intensitāti, kas pētījumā GS-US-216-0130 tika sasniegta to pieaugušo organismā, kuri vienlaikus bija saņēmuši 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata devas, bija līdzīga, bet kobicistata iedarbības intensitāte palielinājās par 19%. Pēc kobicistata lietošanas novērotā atšķirība netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

	Pieaugušajiem pētījuma GS-US-216-0130 24. nedēļā (etalons)^a Vidēji (% no CV) GLSM	Pusaudžiem pētījuma GS-US-216-0128 10. dienā (pārbaude)^b Vidēji (% no CV) GLSM	GLSM attiecība (90% TI) (pārbaude/etalons)
n	60 ^c	7	
DRV FK rādītāji			
AUC_{τ} (h.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)
COBI FK rādītāji			
AUC_{τ} (h.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 24. nedēļā iegūti intensīvas FK vērtēšanas dati par pacientiem, kuri saņēma 800 mg DRV + 150 mg COBI.

^b 10. dienā iegūti intensīvas FK vērtēšanas dati par pacientiem, kuri saņēma 800 mg DRV + 150 mg COBI.

^c Vērtējot AUC_{τ} un C_{τ} , n = 59.

^d Lai vērtētu AUC_{τ} un C_{τ} , koncentrācijas noteikšanai 24 stundās, pētījumā GS-US-216-0128 kā surogātvērtība tika izmantota koncentrācija pirms devas saņemšanas 0. stundā.

^e Pētījumā GS-US-216-0130 un GS-US-216-0128 C_{τ} GLSM vērtēšanai n bija attiecīgi 57 un 5.

Gados vecāki cilvēki

HIV-inficēto pacientu populācijas (18-75 gadu robežās) analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika vecuma ietekmē būtiski nemainās (n = 12, vecums ≥ 65 gadi) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr, tikai ierobežoti dati ir pieejami par pacientiem vecumā virs 65 gadiem.

Dzimums

Populācijas analīze liecina, ka darunavīra iedarbība HIV-inficētām sievietēm ir nedaudz augstāka (16,8%) nekā vīriešiem. Šī atšķirība ir klīniski nenozīmīga.

Nieru darbības traucējumi

Masas līdzsvara pētījumā ar 14C-darunavīru ar ritonavīru konstatēja, ka apmēram 7,7% no ievadītā darunavīra devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā.

Kaut arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem darunavīrs nav pētīts, populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika HIV-inficētiem pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min, n=20) nav būtiski izmainīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Darunavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Atkārtotu devu pētījums ar darunavīru kombinācijā ar ritonavīru (600/100 mg) divreiz dienā, uzrādīja, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā subjektiem ar mēreniem (*Child-Pugh* klase A, n=8) un vidējiem (*Child-Pugh* klase B, n=8) aknu darbības traucējumiem bija salīdzināma ar koncentrāciju veselīgiem subjektiem. Tomēr nesaistīta darunavīra koncentrācija bija attiecīgi par 55% (*Child-Pugh* klase A) un 100% (*Child-Pugh* klase B) augstāka. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, tāpēc darunavīrs jālieto uzmanīgi. Darunavīra farmakokinētiskā ietekme uz smagiem aknu darbības traucējumiem netika pētīta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Kopējā darunavīra un ritonavīra iedarbība pēc darunavīra/ritonavīra 600/100 mg divas reizes dienā un darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienu reizi dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas kopumā bija zemāka grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu. Tomēr, saistībā ar palielināto nesaistīta darunavīra daļu grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, nesaistīta (t.i. aktīvā) darunavīra farmakokinētiskie parametri bija mazāk samazināti grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/ritonavīra 600/100 mg divas reizes dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā

Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SN)	Grūtniecības otrais trimestris (n=12) ^a	Grūtniecības trešais trimestris (n=12)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 ar AUC_{12h}

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienu reizi dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā

Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SN)	Grūtniecības otrais trimestris (n=17)	Grūtniecības trešais trimestris (n=15)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	95 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Sievietēm, kuras grūtniecības otrajā trimestrī saņēma darunavīru/ritonavīru 600/100 mg divas reizes dienā, kopējā darunavīra C_{max}, AUC_{12h} un C_{min} vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 28%, 26% un 26% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā

darunavīra C_{max} , AUC_{12h} un C_{min} bija attiecīgi par 18%, 16% zemākas un 2% augstākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Sievietēm, kuras grūtniecības otrajā trimestrī saņēma darunavīru/ritonavīru 800/100 mg vienu reizi dienā, kopējā darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 33%, 31% un 30% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} bija attiecīgi par 29%, 32% un 50% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Darunavīru/kobicistatu 800/150 mg lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema. Sievietēm, kas darunavīru/kobicistatu lietoja grūtniecības otrajā trimestrī, vidējās kopējā darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības vienam pētījuma dalībniekam bija par attiecīgi 49%, 56% un 92% mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija par attiecīgi 37%, 50% un 89% mazākas nekā pēc dzemdībām. Būtiski samazinājās arī nesaistītā zāļvielas frakcija, tostarp C_{min} līmenis bija samazinājies par aptuveni 90%. Galvenais šādas zemas kopējās iedarbības cēlonis ir izteikta kobicistata kopējās iedarbības samazināšanās, ko ierosina ar grūtniecību saistīta enzīmu inducēšana (skatīt turpmāk).

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/kobicistata lietošanas pa 800/150 mg vienu reizi dienā pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā			
Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidējā vērtība ± SN)	Grūtniecības otrais trimestris (n=7)	Grūtniecības trešais trimestris (n=6)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Grūtniecības laikā kobicistata kopējā iedarbība bija mazāka, un, iespējams, tādēļ pastiprinošā ietekme uz darunavīra iedarbību bija vājāka par optimālo. Grūtniecības otrajā trimestrī kobicistata C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} bija par attiecīgi 50%, 63% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām. Grūtniecības trešajā trimestrī kobicistata C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} bija par attiecīgi 27%, 49% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena paša darunavīra toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, ekspozīcijā līdz klīniskās ekspozīcijas līmenim, tika veikti pelēm, žurkām un suņiem, kombinācijā ar ritonavīru žurkām un suņiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem novēroja ierobežotu darunavīra ietekmi. Grauzējiem identificētie mērķa orgāni bija asinsrades sistēma, asins koagulācijas sistēma, aknas un vairogdziedzeris. Novēroja mainīgu, bet ierobežotu, ar eritrocītiem saistīto parametru samazināšanos, vienlaikus ar aktivētā parciālā tromboplastīna laika palielināšanos.

Izmaiņas novērotas aknās (hepatocītu hipertrofija, vakuolizācija, paaugstināti aknu enzīmi) un vairogdziedzerī (folikulārā hipertrofija). Žurkām darunavīra kombinācija ar ritonavīru radīja nelielu sarkano asins šūnu, aknu un vairogdziedzera rādītāju paaugstināšanos, un aizkuņģa dziedzera saliņu fibrozes sastopamības pieaugumu (tikai vīriešu kārtas žurkām) salīdzinājumā ar viena paša darunavīra terapiju. Suņiem būtiskas toksicitātes pazīmes vai mērķa orgānu bojājumus nekonstatēja, lietojot devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām.

Pētījumā ar žurkām *corpora lutea* skaits un implantācija bija samazināta, ja pastāvēja toksicitāte mātītei. Citādāk, lietojot darunavīra devas līdz 1000 mg/kg/dienā ($AUC - 0,5$ kārtīgi) un devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām cilvēkam, pētījumā ar žurkām nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Lietojot darunavīru vienu pašu žurkām un truši un kopā ar ritonavīru pelēm, šajā devu līmenī teratogēniska iedarbība netika konstatēta. Iedarbība bija mazāka, nekā lietojot

ieteicamās klīniskās devas cilvēkam. Vērtējot prenatalo un postnatālo attīstību žurkām, darunavīrs viens pats un kombinācijā ar ritonavīru jaundzimušajiem izraisīja pārejošas ķermeņa masas samazināšanās pazīmes un bija neliela aizkavēšanās acu un ausu atvēršanās laikā. Darunavīru lietojot kombinācijā ar ritonavīru, bija mazāks skaits mazuļu, kas uzrādīja nobīšanās reakciju laktācijas 15. dienā, un mazuļu dzīvildze laktācijas laikā bija mazāka. Šie efekti var būt sekundāri mazuļu ekspozīcijai pret aktīvo vielu caur pienu un/vai mātes toksicitāti. Darunavīrs viens pats vai kombinācijā ar ritonavīru neizraisīja funkciju traucējumus pēc mazuļu atšķiršanas no krūts. Jaunajām žurkām, kuras līdz 23. – 26. dzīves dienai saņēma darunavīru, novēroja pieaugošu mirstību ar konvulsijām dažiem dzīvniekiem. Ekspozīcija plazmā, aknās un smadzenēs bija nozīmīgi augstāka nekā pieaugušām žurkām pēc salīdzināmu (mg/kg) devu ievadīšanas starp 5. un 11. dzīves dienu. Pēc 23. dzīves dienas ekspozīcija bija līdzīga kā pieaugušām žurkām. Palielināto ekspozīciju, domājams, vismaz daļēji izraisīja nenobriedušie zāļu metabolisma enzīmi jaunajiem dzīvniekiem. Jaunajām žurkām, kurām ievadīja 1000 mg/kg darunavīra (vienu devu) 26. dzīves dienā vai 500 mg/kg (atkārtotas devas) no 23. līdz 50. dzīves dienai, nekonstatēja nekādu ar ārstēšanu saistītu mirstību, un ekspozīcijas un toksicitātes raksturojums bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušām žurkām.

Tā kā ir neskaidrība par cilvēka hematoencefāliskās barjeras un aknu enzīmu attīstības ātrumu, darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru mazā devā nedrīkst lietot pediatriem pacientiem līdz 3 gadu vecumam.

Darunavīra kancerogēnais potenciāls tika novērtēts, iekšķīgi lietojot to līdz pat 104 nedēļām pelēm un žurkām. Pelēm tika lietotas 150, 450 un 1000 mg/kg lielas dienas devas un žurkām tika lietotas 50, 150 un 500 mg/kg lielas dienas devas. Abu sugu tēviņiem un mātītēm tika novērots devas atkarīgs hepatocelulāras adenomas un karcinomas biežuma pieaugums. Žurku tēviņiem tika novērotas tiroīdo folikulāro šūnu adenomas. Darunavīra lietošana neizraisīja statistiski nozīmīgu jebkuru citu labdabīgu vai ļaundabīgu audzēju biežuma pieaugumu pelēm un žurkām. Informācijai par novērotajiem hepatocelulāriem un tiroīdiem audzējiem grauzēju vidū ir tikai ierobežota nozīme attiecībā uz cilvēkiem. Atkārtota darunavīra lietošana žurkām izraisīja aknu mikrosomālā enzīma indukciju un pastiprināja tiroīdā hormona elimināciju, kas žurkām izraisīja predispozīciju pret tiroīdajiem audzējiem, bet cilvēkiem savukārt nē. Pie visaugstākajām pārbaudītajām devām pelēm bija no 0,4 līdz 0,7 reizes lielāka un žurkām no 0,7 līdz 1,0 reizes lielāka darunavīra sistēmiskā ekspozīcija (balstīta uz AUC), salīdzinot ar ekspozīciju cilvēkiem, kas saņem rekomendētās terapeitiskās devas.

Pēc 2 gadu darunavīra lietošanas ekspozīcijas devā vai devā, kas zemāka par cilvēka ekspozīciju, tika novērotas nieru izmaiņas pelēm (nefroze) un žurkām (hroniska progresīva nefropātija).

Darunavīrs nebija mutagēns vai genotoksisks *in vitro* un *in vivo* pētījumos, ieskaitot baktēriju atgriezeniskās mutācijas (Eimsa), hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos un mikrokodolu testos *in vivo* pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Hidroksipropilceluloze

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Silīcēta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds)

Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polī(vinilspirts)

Makrogols

Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172) – *tikai 400 mg apvalkotās tabletes*
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

400 mg apvalkotās tabletes

Pudele (ABPE), bērniem neatverams PP vāciņš ar nodrošinājumu līdz pirmajai atvēršanai un desikantu:

- 30 tabletes: 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 60 tabletes: 2 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 90 tabletes: 3 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 180 tabletes: 6 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm.

800 mg apvalkotās tabletes

Pudele (ABPE), bērniem neatverams PP vāciņš ar nodrošinājumu līdz pirmajai atvēršanai un desikantu:

- 30 tabletes: 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 90 tabletes: 3 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

400 mg apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/001
60 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/002
90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/003
180 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/004

800 mg apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/009

90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 18. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg darunavīra (*darunavir*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Oranži brūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iegravētu S2 atzīmi vienā pusē.
Tabletes izmēri: 19,5 x 10 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Darunavir Krka d.d., lietojot vienlaikus ar mazu ritonavīra devu, indicēta kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem, lai ārstētu pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletes var lietot, lai nodrošinātu piemērotas dozēšanas shēmas (skatīt 4.2. apakšpunktu):

- HIV-1 infekcijas ārstēšanai antiretrovīrālu terapiju (ART) saņēmušiem pieaugušiem pacientiem, tostarp arī pacientiem, kuri ir saņēmuši vairākus terapijas veidus;
- HIV-1 infekcijas ārstēšanai pediatriem pacientiem vecumā no 3 gadiem, ja ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Pieņemot lēmumu uzsākt terapiju ar darunavīru, lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā, rūpīgi jāapsver konkrētā pacienta iepriekšējā terapija un mutāciju veids saistībā ar dažādiem līdzekļiem. Genotipiskie vai fenotipiskie izmeklējumi (ja pieejami) un iepriekšējā terapija jāizmanto kā darunavīra lietošanas ceļvedis (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt tikai HIV infekcijas terapijā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pēc tam, kad sāktu ārstēšana ar darunavīru, pacientiem jāiesaka nemainīt devu, zāļu formu un nepārtraukt ārstēšanos, pirms tam to nepārrunājot ar savu veselības aprūpes speciālistu.

Devas

Darunavīru vienmēr jālieto iekšķīgi kopā ar ritonavīru mazā devā, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs, un kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem. Tāpēc pirms terapijas uzsākšanas ar darunavīru jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes nedrīkst košļāt un sasmalcināt. Šis zāļu stiprums nav piemērojams dozēšanai mazākai par 600 mg.

Ar šīm zālēm nav iespējams dozēt visas pediatrikās devas. Ir pieejami citi darunavīra tablešu stiprumi un zāļu formas.

ART lietojuši pieauguši pacienti

Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 600 mg divas reizes dienā, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, kopā ar uzturu. Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletes var lietot, ja shēma ir pa 600 mg divas reizes dienā.

ART nelietojuši pieauguši pacienti

Informāciju par ieteiktām devām ART nelietojušiem pacientiem skatīt Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tablešu zāļu aprakstā.

ART nesaņēmuši pediatriski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg)

Tālāk tabulā ir darunavīra un ritonavīra devas pediatriskiem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas.

Ieteicamā deva iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (3 līdz 17 gadi), lietojot darunavīra tabletes un ritonavīru^a	
Ķermeņa masa (kg)	Deva (vienu reizi dienā ēdienreizes laikā)
≥ 15 kg to < 30 kg	600 mg darunavīrs/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā
≥ 30 kg to < 40 kg	675 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā
≥ 40 kg	800 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā

^a ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

ART saņēmuši pediatriski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg)

Parasti darunavīra kombinācijā ar ritonavīru ieteicams lietot divas reizes dienā ēdienreizes laikā. Pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši pretretrovīrusu zāles, bet kuriem nav ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju (DRV-RAM)* un kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā ir < 100 000 kopiju/ml un CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas x 10⁶/l, var izmantot shēmu, kad darunavīru kopā ar ritonavīru lieto vienu reizi dienā ēdienreizes laikā.

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

Pediatriskiem pacientiem ieteicamā darunavīra deva kombinācijā ar ritonavīru mazā devā ir balstīta uz ķermeņa masu un nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu pieaugušajiem (600 mg/100 mg divas reizes dienā vai 800/100 mg vienreiz dienā).

Ieteicamās darunavīra tablešu un ritonavīra devas terapiju lietojušiem pediatriskiem pacientiem (no 3 līdz 17 gadiem)^a		
Ķermeņa masa (kg)	Deva (vienu reizi dienā ēdienreizes laikā)	Deva (divas reizes dienā ēdienreizes laikā)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā	375 mg darunavīra/50 mg ritonavīra divas reizes dienā
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā	450 mg darunavīra/60 mg ritonavīra divas reizes dienā
≥ 40 kg	800 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā	600 mg darunavīra/100 mg ritonavīra divas reizes dienā

^a ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

Pediatriskiem pacientiem, kuriem iepriekš ir izmantota ART, ieteicams noteikt HIV genotipu. Tomēr, ja HIV genotipa noteikšana nav iespējama, pediatriskajiem pacientiem, kuriem iepriekš nav lietota HIV proteāžu inhibitoru terapija, ieteicams izmantot shēmu, kad darunavīru/ritonavīru lieto vienu reizi dienā, bet pacientiem, kuriem iepriekš ir izmantota HIV proteāžu inhibitoru terapija, ieteicams izmantot shēmu, kad zāles lieto divas reizes dienā.

Ieteikums par aizmirstām devām

Ja kopš darunavīra un/vai ritonavīra devas parastā lietošanas brīža ir pagājušas mazāk nekā 6 stundas, pacientiem jāieteic ieņemt aizmirstā darunavīra vai ritonavīra deva kopā ar pārtiku, cik ātri vien

iespējams. Ja kopš parastā devas lietošanas brīža pagājušas vairāk nekā 6 stundas, aizmirstā deva nav jālieto un pacientam zāļu lietošana jāturpina atbilstoši parastajai lietošanas shēmai.

Šis norādījums ir balstīts uz darunavīra 15 stundu puseliminācijas periodu ritonavīra klātienē un uz ieteicamo aptuveni 12 stundu intervālu starp devām.

Ja pacientam četru stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena darunavīra un ritonavīra kombinācijas deva. Ja pacientam vemšana ir bijusi vairāk nekā četras stundas pēc šo zāļu lietošanas, viņam nav jāieņem vēl viena darunavīra un ritonavīra kombinācijas deva, kamēr nav pienācis plānotais laiks nākamajai devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Informācija par lietošanu šai populācijai ir ierobežota, tādēļ darunavīrs šajā vecuma grupā jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Darunavīrs tiek metabolizēts aknu sistēmā. Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* klase A) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh* klase B) aknu darbības traucējumiem devu neiesaka pielāgot, tomēr darunavīrs šiem pacientiem jālieto uzmanīgi. Nav pieejami farmakokinētiskie dati pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Smagi aknu darbības traucējumi var radīt darunavīra ekspozīcijas pieaugumu un tā lietošanas drošuma profila pasliktināšanos. Šī iemesla dēļ darunavīru nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas korekcija (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Darunavīru/ritonavīru nav atļauts lietot bērniem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg, jo šai populācijai piemērota deva nav noteikta ar pietiekami liela pacientu skaita palīdzību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietošanas drošuma dēļ darunavīru/ritonavīru nav atļauts lietot bērniem līdz triju gadu vecumam (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Informācija par darunavīra un ritonavīra dozēšanu atkarībā no ķermeņa masas sniegta tabulās iepriekš.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Grūtniecības laikā un pēcdzemdību periodā darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Darunavīra/ritonavīra lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.4., 4.6. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Pacientiem jānorāda lietot darunavīru ar mazas devas ritonavīru 30 minūšu laikā pēc maltītes beigām. Bārtikas veids neietekmē darunavīra kopējo iedarbību (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C).

Rifampicīna kombinācija ar darunavīru kopā ar mazu ritonavīra devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar kombinēto lopinavīra/ritonavīra preparātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Darunavīra un mazas devas ritonavīra vienlaikus lietošana ar aktīvajām vielām, kuru klīrenss būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem. Šīs aktīvās vielas ir, piemēram:

- alfuzosīns,
- amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns,
- astemizols, terfenadīns,
- kolhicīns, lietots pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns),
- elbasvīrs/grazoprevīrs,
- cisapīds,
- dapoksetīns,
- domperidons,
- naloksegols,
- lurazidons, pimozijs, kvetiapīns, sertindols (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- triazolāms, midazolāms iekšķīgai lietošanai (par piesardzību, lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktā),
- sildenafilis, lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafīds,
- simvastatīns, lovastatīns un lomitapīds (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- dabigatrāns, tikagrelors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Ieteicams regulāri novērtēt viroloģisko atbildes reakciju. Ja viroloģiskās atbildes reakcijas nav vai tā ir zudusi, jāveic rezistences pārbaudes.

Farmakokinētikas pastiprināšanai darunavīrs vienmēr ir jālieto iekšķīgi kopā ar ritonavīru mazā devā kā farmakokinētikas pastiprinātāju un kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pirms terapijas sākšanas ar darunavīru jāizlasa ritonavīra zāļu apraksts.

Ritonavīra devas palielināšana virs ieteiktās devas, kas norādīta 4.2. apakšpunktā, būtiski neietekmē darunavīra koncentrāciju. Nav ieteicams mainīt ritonavīra devu.

Darunavīrs piesaistās galvenokārt pie α_1 -skābā glikoproteīna. Šī piesaistīšanās pie olbaltumvielas ir atkarīga no zāļu koncentrācijas, un tas liecina par piesaistīšanās piesātināmību. Tādēļ nevar izslēgt zāļu, kas stipri saistās pie α_1 -skābā glikoproteīna, olbaltumvielu izspiešanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

ART iepriekš saņēmuši pacienti – lietošana vienu reizi dienā

Kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru reizi dienā ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), $\geq 100\ 000$ HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas $\times 10^6/l$, lietojot darunavīru nav atļauts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kombinācijas ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPTS), kas neparedz ≥ 2 NRTI lietošanu, šajā populācijā nav pētītas. Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Darunavīra lietošana nav ieteicama pediatriem pacientiem vecumā līdz 3 gadiem vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Darunavīra/ritonavīra lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku. Grūtniecēm, kuras vienlaicīgi tiek ārstētas ar zālēm, kas var turpināt darunavīra iedarbības samazināšanos, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Tā kā informācija par darunavīra lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, jāievēro piesardzība, lietojot darunavīru gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk novēro samazinātu aknu funkciju un pavadslimības, un kuri biežāk lieto citu terapiju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas

Darunavīra/ritonavīra klīniskās izstrādes programmas laikā (N=3 063) 0,4% pacientu ziņots par smagām ādas reakcijām, kas var noritēt vienlaikus ar drudzi un/vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Par DRESS (zāļu izraisīti izsitumi kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem) un Stīvensa-Džonsona sindromu ziņots reti (< 0,1%), bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par toksisko epidermālo nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu eksantematozi pustulozi. Ja rodas smagas ādas reakcijas izpausmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc darunavīra lietošana. Šādas pazīmes var būt smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada drudzis, vispārējs savārgums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļi, mutes gļotādas bojājumi, konjunktivīts, hepatīts un/vai eozinofīlija, ne tikai tie.

Iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīru/ritonavīru + raltegravīru ietverošas ārstēšanas shēmas, izsitumi radās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma darunavīru/ritonavīru bez raltegravīra vai raltegravīru bez darunavīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Darunavīrs satur sulfonamīda grupu. darunavīru jālieto uzmanīgi pacientiem ar zināmu alerģiju pret sulfonamīdiem.

Hepatotoksicitāte

Darunavīra lietotājiem zinots par zāļu izraisītu hepatītu (piemēram, akūtu hepatītu, citolītisku hepatītu). Darunavīra/ritonavīra klīniskās izstrādes programmas (N=3 063) laikā par hepatītu ziņots 0,5% pacientu, kas saņemti kombinētu antiretrovīrālo terapiju ar darunavīru/ritonavīru. Palielināts aknu funkciju patoloģijas, tai skaitā smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību, risks ir pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs B vai C hepatīts. Ja vienlaikus tiek veikta pretvīrusu terapija pret B vai C hepatītu, sīkāku informāciju par lietotajiem medicīniskajiem produktiem meklējiet atbilstošā zāļu aprakstā.

Pirms sākt terapiju ar darunavīru kombinācijā ar ritonavīru, jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi, bet terapijas laikā pacienti jāuzrauga.

Pacientiem ar hronisku hepatītu, cirozi vai pacientiem, kuriem pirms terapijas ir paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver pastiprināta AsAT/AlAT līmeņa kontrole, īpaši dažu sākotnējo darunavīra, lietota kombinācijā ar ritonavīru, terapijas mēnešu laikā.

Ja darunavīra kombinācijā ar ritonavīru lietotājiem rodas pazīmes, kas liecina par no jaunu radušos aknu disfunkciju vai esošas disfunkcijas pastiprināšanos (tai skaitā klīniski nozīmīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un/vai noteikti simptomi, piemēram, nespēks, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutība, hepatomegālija), ātri jāapsver iespēja terapiju pārtraukt uz laiku vai pavisam.

Pacienti ar pavadslimībām

Aknu darbības traucējumi

Darunavīra lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta pacientiem ar smagu aknu pamatsaslimšanu, un tādēļ darunavīrs ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Nesaistīta darunavīra koncentrācijas palielināšanās dēļ plazmā darunavīrs jālieto piesardzīgi pacientiem ar mēreniem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimībām nav nepieciešama īpaša piesardzība vai darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Tā kā darunavīrs un ritonavīrs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, tos nav iespējams izvadīt hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ceļā. Tādēļ šiem pacientiem nav nepieciešama īpaša piesardzība vai devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hemofīlijas pacienti

No pacientiem ar A un B tipa hemofīliju, kas ārstēti ar PI, tika saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, ieskaitot spontānas ādas hematomas un hemartrozes. Dažiem pacientiem papildus ordinēja VIII koagulācijas faktoru. Vairāk nekā pusē no ziņotajiem terapijas pārtraukšanas gadījumiem terapija ar PI tika turpināta vai atsākta. Cēloņsakarība ir iespējama, kaut arī darbības mehānisms nav skaidrs. Hemofīlijas pacienti jābrīdina par iespējamu pastiprinātu asiņošanu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Kaulu nekroze

Lai arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imunosupresiju, augstu ķermeņa masas indeksu), par kaulu nekrozes gadījumiem ticis ziņots pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai kombinētas antiretrovirālās terapijas (KART) ilgstošu lietošanu. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Uzsākot kombinētu antiretrovirālu terapiju (KART) HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskās infekcijas izraisītājiem, rezultātā izraisot smagu klīnisku stāvokli vai esošo simptomu pasliktināšanos. Tipiskos gadījumos šādu reakciju novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jāizvērtē jebkurš iekaisuma simptoms, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Papildus, klīniskos pētījumos ar darunavīru un ritonavīra mazu devu līdztekus lietošanu, tika novērotas *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivācija. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Daži mijiedarbības pētījumi tika veikti ar darunavīra devām, kas zemākas nekā ieteicams. Tādēļ zāļu vienlaicīgas lietošanas iedarbība var būt nepietiekami novērtēta, un var būt nepieciešama zāļu

lietošanas drošuma klīniskā uzraudzība. Pilnu informāciju par mijiedarbību ar citām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Efavirens kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu pastiprināta darunavīru devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min} . Ja efavirens jālieto kombinācijā ar darunavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir aprakstīta dzīvībai bīstama un letāla zāļu mijiedarbība (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Zāles, kuras var ietekmēt ar ritonavīru pastiprināts darunavīrs

Darunavīrs un ritonavīrs ir CYP3A, CYP2D6 un P-gp inhibitori. Ordinējot darunavīra/ritonavīra kombināciju un vienlaikus ar zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A un/vai CYP2D6 starpniecību vai ko transportē P-gp, var pastiprināties šo zāļu sistēmiskā iedarbība, pastiprinot vai pagarinot to terapeitisko efektu un blakusparādības.

Darunavīru/ritonavīru lietojot vienlaikus ar zālēm, kuru aktīvo(-s) metabolītu(-s) veido CYP3A, var pazemināties šo aktīvo metabolītu koncentrācijas plazmā, kas var izraisīt to terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt tālāk esošajā mijiedarbības tabulā).

Lietojojot kombinācijā ar ritonavīru mazā devā, darunavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss galvenokārt atkarīgs no CYP3A un kā dēļ paaugstināta sistēmiskā iedarbība var izraisīt bīstamus un dzīvībai bīstamus notikumus (šāurs terapeitiskais indekss; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojojot perorāli darunavīra reizes devu 600 mg kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā, ritonavīrs pastiprināja farmakokinētisko efektu, palielinot darunavīra sistēmisko iedarbību vidēji 14 reizes. Tāpēc darunavīru jālieto kombinācijā ar farmakokinētisko pastiprinātāju ritonavīru mazā devā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā, lietojot zāļu, ko metabolizē citohromi CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6, kokteili, novēroja CYP2C9 un CYP2C19 aktivitātes palielināšanos un CYP2D6 aktivitātes kavēšanu darunavīra/ritonavīra klātbūtnē, ko var attiecināt uz mazas ritonavīra devas ietekmi. Darunavīra un ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2D6 (piemēram, flekainīds, propafenons, metoprolols), var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā, kas var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko darbību un blakusparādības. Darunavīra un ritonavīra lietošana vienlaikus ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2C9 (piemēram, varfarīns) un CYP2C19 (piemēram, metadons) var samazināt šo zāļu sistēmisku ietekmi, kas var pavājināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Lai gan ietekme uz CYP2C8 pētīta tikai *in vitro*, darunavīra un ritonavīra vienlaicīga lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP2C8 (piemēram, paklitakssels, rosiglitazons, repaglinīds), var pavājināt šo zāļu sistēmisku ietekmi, kas var pavājināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Ritonavīrs inhibē transporta P-glikoproteīnu, OATP1B1 un OATP1B3, un lietošana vienlaikus ar šo transporta olbaltumu substrātiem var izraisīt šo vielu (piemēram, dabigatrāna eteksilāta, digoksīna, statīnu un bosentāna) koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt mijiedarbības tabulu tālāk).

Zāles, kas ietekmē darunavīra/ritonavīra iedarbību

Darunavīrs un ritonavīrs metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Sagaidāms, ka zāles, kas ierosina CYP3A aktivitāti, paaugstina darunavīra un ritonavīra klīrensu, samazinot darunavīra un ritonavīra plazmas koncentrāciju (piemēram, rifampicīns, asinszāle, lopinavīrs). Ordinējot darunavīru un ritonavīru vienlaikus ar zālēm, kas inhibē CYP3A, sagaidāma darunavīra/ritonavīra klīrensa samazināšanās, palielinoties darunavīra un ritonavīra plazmas koncentrācijai (piemēram, indinavīrs,

azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, kā klotrimazols). Šī mijiedarbība aprakstīta zemāk mijiedarbības tabulā.

Tabula par mijiedarbību

Mijiedarbība starp darunavīru/ritonavīru un antiretrovirāliem un ne-antiretrovirāliem līdzekļiem atspoguļota zemāk tabulā. Visu farmakokinētisko parametru raksturojošo bultiņu virziens noteikts 90% ticamības intervālā pēc vidējās ģeometriskās attiecības, kas 80 – 125% robežās norādīts kā “↔”(ietilpst), “↓” (zem) vai “↑” (virs) (apzīmējums nav noteikts – „NN”).

Vairāki mijiedarbības pētījumi (atzīmēti ar # turpmāk tabulā) ir veikti ar mazāku devu par darunavīra ieteicamo devu vai izmantojot atšķirīgu dozēšanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas"). Tādējādi vienlaikus lietoto zāļu ietekme var būt nepietiekami novērtēta, un var būt indicēta klīniska lietošanas drošuma uzraudzība.

Zāļu mijiedarbības piemēru saraksts zemāk nav izsmelošs, tāpēc jāizmanto katra medikamenta, kuru lieto vienlaicīgi ar darunavīru, informācija, lai uzzinātu par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamo risku un specifiskiem pasākumiem, kuri jāveic vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

MIJIEDARBĪBA UN IETEIKTĀ DEVA, LIETOJOT KOMBINĀCIJĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc to terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus
HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI		
<i>Integrāzes ķēdes pārneses inhibitori</i>		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C _{24h} ↓ 38% dolutegravīra C _{max} ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētiskajiem datiem	Darunavīrs kopā ar ritonavīru nelielās devās un dolutegravīru var lietot bez devu pielāgošanas.
Raltegravīrs	Dažu klīnisko pētījumu rezultāti ļauj domāt, ka raltegravīrs mēreni pazemina darunavīra koncentrāciju plazmā.	Pašlaik tiek uzskatīts, ka raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju nav klīniski nozīmīga. Darunavīra, mazas ritonavīra devas un raltegravīra kombināciju var lietot, nepielāgojot devu.
Nukleo(z)tīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Didanozīns 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↓ 9% didanozīna C _{min} ND didanozīna C _{max} ↓ 16% darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↔ darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar didanozīnu, devu nepielāgojot. Didanozīns jālieto tukšā dūšā, tādēļ tas jālieto 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc darunavīra/ritonavīra lietošana kopā ar uzturu.
Tenofovīra disoproksils 245 mg vienu reizi dienā	tenofovīra AUC ↑ 22% tenofovīra C _{min} ↑ 37% tenofovīra C _{max} ↑ 24% #darunavīra AUC ↑ 21% #darunavīra C _{min} ↑ 24% #darunavīra C _{max} ↑ 16% (↑tenofovīra ↑ izraisa ietekme uz MDR-1 transportu nieru kanāliņos)	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar tenofovīra disoproksilu, īpaši pacientiem ar sistēmisku vai nieru slimību vai pacientiem, kas lieto nefrotoksiskus līdzekļus, var būt nepieciešama nieru darbības kontrole.
Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds	Tenofovīra alafenamīds ↔ Tenofovīrs ↑	Vienlaicīgas lietošanas ar darunavīru un mazu ritonavīra devu gadījumā ieteicamā emtricitabīna/tenofovīra

		alafenamīda deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Abakavīrs Emtricitabīns Lamivudīns Stavudīns Zidovudīns	Nav pētīta. Tā kā citiem NRTI – zidovudīnam, emtricitabīnam, stavudīnam un lamivudīnam – ir atšķirīgs eliminācijas ceļš un tie tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, bet abakavīra metabolisms nav atkarīgs no CYP450, nav sagaidāma mijiedarbība, lietojot šos līdzekļus vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju.	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar šiem NRTI, devu nepielāgojot.
<i>Nenuklo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg reizi dienā	efavirensa AUC ↑ 21% efavirensa C _{min} ↑ 17% efavirensa C _{max} ↑ 15% #darunavīra AUC ↓ 13% #darunavīra C _{min} ↓ 31% #darunavīra C _{max} ↓ 15% (efavirensa ↑ izraisa CYP3A inhibīcija) (darunavīra ↓ izraisa CYP3A inducēšana)	Lietojo darunavīru un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar efavirensu, var būt indicēta ar pastiprinātu efavirensa sistēmisko iedarbību saistītas centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmju klīniska uzraudzība. Efavirens kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu darunavīra/ritonavīra 800/100 mg devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirens jālieto kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns 100 mg divas reizes dienā	etravirīna AUC ↓ 37% etravirīna C _{min} ↓ 49% etravirīna C _{max} ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C _{min} ↔ darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra kombināciju ar mazas devas ritonavīru un <u>200 mg etravirīna divas reizes dienā</u> var lietot, devu nepielāgojot.
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā	nevirapīna AUC ↑ 27% nevirapīna C _{min} ↑ 47% nevirapīna C _{max} ↑ 18% #darunavīrs: koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem (nevirapīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar nevirapīnu, devu nepielāgojot.
Rilpivirīns 150 mg vienu reizi dienā	rilpivirīna AUC ↑ 130% rilpivirīna C _{min} ↑ 178% rilpivirīna C _{max} ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 11% darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar rilpivirīnu, devu nepielāgojot.
<i>HIV proteāzes inhibitori (PI) –nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā*</i>		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C _{min} ↑ 52% atazanavīra C _{max} ↓ 11% # darunavīra AUC ↔ # darunavīra C _{min} ↔ # darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot.

	Atazanavīrs: salīdzinot atazanavīru/ritonavīru pa 300/100 mg vienu reizi dienā un 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā	
Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā	indinavīr AUC ↑ 23% indinavīr C_{min} ↑ 125% indinavīr C_{max} ↔ # darunavīr AUC ↑ 24% # darunavīr C_{min} ↑ 44% # darunavīr C_{max} ↑ 11% Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg kombinācijā ar 800 mg indinavīra divas reizes dienā.	Lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīra mazas devas kombināciju, nepanesības gadījumā indinavīra deva var būt jāpielāgo no 800 mg divas reizes dienā līdz 600 mg divas reizes dienā.
Sahinavīrs 1000 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↓ 26% # darunavīra C_{min} ↓ 42% # darunavīra C_{max} ↓ 17% sahinavīra AUC ↓ 6% sahinavīra C_{min} ↓ 18% sahinavīra C_{max} ↓ 6% Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg kombinācijā ar 1000 mg sahinavīra divas reizes dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru.
HIV proteāzes inhibitori (PI) –lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†		
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133,3 mg divas reizes dienā	lopinavīra AUC ↑ 9% lopinavīra C_{min} ↑ 23% lopinavīra C_{max} ↓ 2% darunavīra AUC ↓ 38%‡ darunavīra C_{min} ↓ 51%‡ darunavīra C_{max} ↓ 21%‡ lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C_{min} ↑ 13% lopinavīra C_{max} ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra C_{min} ↓ 55% darunavīra C_{max} ↓ 21% ‡ pamatojoties uz vērtībām, kas nav	Tā kā darunavīra sistēmiskā iedarbība (AUC) mazinās par 40%, precīzas šīs kombinācijas devas nav noteiktas. Tādēļ darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana vienlaikus ar kombinēto lopinavīra/ritonavīra preparātu ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

	normalizētas pēc devas	
CCR5 ANTAGONISTS		
Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka C _{min} NN maraviroka C _{max} ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka darunavīrs palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un alfuzosīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc darunavīrs, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, to varētu inhibēt.	Lietojot vienlaikus ar darunavīru un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un monitorēt ilgstoša vai vēlna elpošanas nomākuma risku.
PRETSTENOKARDIJAS/ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons Amiodarons Bepidils Dronedarons Ivabradīns Hinidīns Ranolazīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs varētu paaugstināt šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot darunavīru un nelielas ritonavīra devas kombināciju kopā ar šiem antiaritmiskajiem līdzekļiem, ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju. Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns 0,4 mg viena reizes deva	Digoksīna AUC ↑ 61% digoksīna C _{min} NN digoksīna C _{max} ↑ 29% (digoksīna ↑ izraisa iespējama P-gp inhibīcija)	Digoksīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tādēļ tad, ja pacients vienlaikus lieto darunavīra/ritonavīra terapiju ieteicams sākt ar iespējami mazāko digoksīna devu. Digoksīna deva jāpalielina ļoti uzmanīgi, līdz rodas vēlāmā klīniskā iedarbība, un vienlaikus jāvērtē pacienta vispārējais klīniskais stāvoklis.
ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna C _{min} ↑ 174% klaritromicīna C _{max} ↑ 26% # darunavīra AUC ↓ 13% # darunavīra C _{min} ↑ 1% # darunavīra C _{max} ↓ 17%	Klaritromicīnu lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju, jāievēro piesardzība. Ārstējot pacientus ar nieru darbības

	14-OH-klaritromicīna koncentrācija, lietojot to kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, nebija nosakāma. (klaritromicīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija un iespējama P-gp inhibīcija)	traucējumiem, jāizlasa klaritromicīna zāļu apraksts, lai noteiktu ieteicamo devu.
ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI		
Apiksabāns Edoksabāns Rivaroksabāns	Nav pētīta. Darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antikoagulantu koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Pastiprināta darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Dabigatrāns Tikagrelors	Nav pētīta. Lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru var izraisīt būtisku dabigatrāna vai tikagrelora iedarbības pastiprināšanos.	Pastiprinātā darunavīra un šo dabigatrāna vai tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klopidogrels	Nav pētīta. Paredzams, ka klopidogrela vienlaicīga lietošana ar pastiprinātu darunavīru pazeminās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var vājināt klopidogrela prettrombocītu aktivitāti.	Klopidogrela un pastiprināta darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ieteicams lietot citus antiagregantus, kurus neietekmē CYP inhibīcija vai indukcija (piemēram, prazugrelu)
Varfarīns	Nav pētīta. Varfarīna koncentrācija, lietojot to vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju, var mainīties.	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams kontrolēt INR.
ANTIKNVULSANTI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka fenobarbitāls un fenitoīns mazinās darunavīra un tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nedrīkst lietot vienlaikus ar šīm zālēm.
Karbamazepīns 200 mg divas reizes dienā	Karbamazepīna AUC ↑ 45% karbamazepīna C _{min} ↑ 54% karbamazepīna C _{max} ↑ 43% darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 15% darunavīra C _{max} ↔	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Ja darunavīrs/ritonavīrs jālieto vienlaikus ar karbamazepīnu, pacientiem jāuzrauga iespējamo ar karbamazepīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās. Jāuzrauga karbamazepīna koncentrācija, un tā deva jāititrē, līdz panākta adekvāta reakcija. Pamatojoties uz analīzes rezultātiem, karbamazepīna deva darunavīra/ritonavīra lietošanas gadījumā var būt jāmazina par 25% līdz 50%.
Klonazepāms	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana ar klonazepāmu var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot pastiprinātu darunavīru vienlaicīgi ar klonazepāmu, ieteicama klīniska uzraudzība.

ANTIDEPRESANTI		
Paroksetīns 20 mg vienu reizi dienā Sertralīns 50 mg vienu reizi dienā Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons	paroksetīna AUC ↓ 39% paroksetīna C_{min} ↓ 37% paroksetīna C_{max} ↓ 36% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↔ #darunavīra C_{max} ↔ sertralīna AUC ↓ 49% sertralīna C_{min} ↓ 49% sertralīna C_{max} ↓ 44% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↓ 6% #darunavīra C_{max} ↔ Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antidepresanta koncentrācija plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Ja vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju lieto antidepresantus, ieteicamā pieeja ir antidepresanta devas titrēšana, pamatojoties uz atbildes reakcijas uz antidepresantu klīnisku novērtējumu. Turklāt atbildes reakcija uz antidepresantu jāvēro arī pacientiem, kuri lieto kādu no šiem antidepresantiem stabilā devā un kuriem tiek sākota terapija darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju. Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīniskais monitorings, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.
PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI		
Domperidons	Nav pētīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols	Nav pētīta. Ritonavīrs var mazināt vorikonazola koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Vorikonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar Darunavīru Krka d.d. un ritonavīra mazas devas kombināciju, ja vien to neattaisno sagaidāmā ieguvuma un iespējamā riska vērtējums.
Flukonazols, Izavukonazols Itrakonazols Posakonazols Klotrimazols	Nav pētīta. Darunavīrs var paaugstināt pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā, un posakonazols, izavukonazols, itrakonazols un flukonazols var paaugstināt darunavīra koncentrāciju. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija) Nav pētīta. Klotrimazola sistēmiska lietošana vienlaicīgi ar darunavīru un mazu devu ritonavīra var paaugstināt darunavīra un/vai klotrimazola koncentrāciju plazmā un palielināt darunavīra AUC_{24h} ↑ 33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
ZĀLES PRET PODAGRU		
Kolhicīns	Nav pētīta. Vienlaicīga kolhicīna un darunavīra un mazas ritonavīra devas	Ja pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību nepieciešama ārstēšana

	kombinācijas lietošana var pastiprināt kolhicīna iedarbību. (CYP3Aun/vai P-gp inhibīcija)	ar darunavīru un vienlaikus lietojamu mazu ritonavīra devu, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai ārstēšanu ar kolhicīnu pārtraukt. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem kolhicīns un darunavīru kopā ar mazu ritonavīra devu ir kontrindicēts (skatīt 4.3. un 4.4 apakšpunktu).
ZĀLES PRET MALĀRIJU		
Artemeters/Lumefantrīns 80/480 mg, 6 devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	artemetera AUC ↓ 16% artemetera C_{min} ↔ artemetera C_{max} ↓ 18% dihidroartemizinīna AUC ↓ 18% dihidroartemizinīna C_{min} ↔ dihidroartemizinīna C_{max} ↓ 18% lumefantrīna AUC ↑ 175% lumefantrīna C_{min} ↑ 126% lumefantrīna C_{max} ↑ 65% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 13% darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra un artemetera/lumefantrīna kombināciju var lietot, nepielāgojot devu; taču, ievērojot lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanos, kombinācijas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.
LĪDZEKĻI PRET MIKOBAKTĒRIJĀM		
Rifampicīns Rifapentīns	Nav pētīta. Rifapentīns un rifampicīns ir spēcīgi CYP3A inducētāji, un pierādīts, ka tie izraisa citu proteāzes inhibitoru koncentrācijas stipru samazināšanos, kas var radīt viroloģiski neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu un rezistences veidošanos (CYP450 enzīmu indukcija). Rifampicīna lietošanas gadījumā, cenšoties pārvarēt iedarbības samazināšanos, palielinot citu, ar ritonavīru kopā lietoto proteāzes inhibitoru devu, bieži radās aknu reakcijas.	Rifapentīna lietošana vienlaikus ar darunavīru un nelielas ritonavīra devas kombināciju nav ieteicama. Rifampicīna lietošana vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Rifabutīns 150 mg katru otro dienu	rifabutīna AUC** ↑ 55% rifabutīna C_{min}** ↑ NN rifabutīna C_{max}** ↔ darunavīra AUC ↑ 53% darunavīra C_{min} ↑ 68% darunavīra C_{max} ↑ 39% ** rifabutīna aktīvo formu (pirmzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summa Mijiedarbības pētījums liecināja par salīdzināmu rifabutīna dienas devas sistēmisko iedarbību, ārstējot tikai ar 300 mg vienu reizi dienā un 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās) kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru (600/100 mg divreiz dienā), un aktīvā metabolīta 25-O-dezacetilrifabutīna dienas devas iedarbība palielinājās aptuveni 10 reizes. Bez tam rifabutīna aktīvo formu (priekšzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summas AUC palielinājās 1,6 reizes, bet C_{max} bija	Pacientiem, kas lieto kombinēto preparātu, rifabutīna deva jāsamazina par 75% parastās devas 300 mg dienā [(t.i. 150 mg rifabutīna katru otro dienu (reizi divās dienās)] un jāpastiprina ar rifabutīna lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja darunavīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Ja rodas problēmas ar lietošanas drošību, jāapsver nākamā rifabutīna dozēšanas intervāla palielināšana un/vai rifabutīna līmeņa kontrole. Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu tuberkulozes ārstēšanu pacientiem, kas inficēti ar HIV. Pamatojoties uz darunavīra/ritonavīra drošības īpašībām, darunavīra sistēmiskās iedarbības palielināšanās dēļ rifabutīna klātbūtnē nav noteikti nepieciešama darunavīra/ritonavīra

	salīdzināms. Nav datu par salīdzinājumu ar references devu pa 150 mg vienu reizi dienā. (Rifabutīns ir CYP3A inducētājs un substrāts.) Tika novērota darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja darunavīrs, ko lietoja vienlaikus ar 100 mg ritonavīra, tika lietots vienlaikus ar rifabutīnu (pa 150 mg reizi divās dienās).	devas pielāgošana. Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem modeļiem, šāds devas samazinājums, proti, par 75%, piemērojams arī tad, ja pacienti saņem citādas rifabutīna devas, nevis 300 mg dienā.
PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI		
Dazatinibs Nilotinibs Vinblastīns Vinkristīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo pretaudzēju zāļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot kopā ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt paaugstināta šādu zāļu koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar šādu līdzekļu lietošanu parasti saistītās nevēlamās blakusparādības. Kombinējot kādu no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, jāievēro piesardzība.
Everolims Irinotekāns		Everolima vai irinotekāna un darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija).	Darunavīra un nelielu ritonavīra devu kombinācijas un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A, CYP2D6 un/vai P-gp inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt nepieciešams samazināt šādu zāļu devu.
Lurazidons Pimozīds Sertindols		Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un lurazidona, pimozīda vai sertindola vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
β-BLOKATORI		
Karvedilols Metoprolols Timolols	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo β-blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 inhibīcija)	Darunavīra un β-blokatoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīniskais monitorings. Jāapsver iespēja lietot mazāku β-blokatora devu.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		

Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta. Sagaidāms, ka darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana palielinās kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šīs zāles vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, ieteicama terapeitiskās iedarbības un blakusparādību klīniskā uzraudzība.
KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi, ko galvenokārt metabolizē CYP3A (arī betametazons, budezonīds, flutikazons, mometazons, prednizons, triamcinolons)	Flutikazons: klīniskā pētījumā, kurā veseli cilvēki lietoja ritonavīra kapsulas pa 100 mg divas reizes dienā vienlaikus ar 50 µg flutikazona propionāta intranazāli (4 reizes dienā) 7 dienas, flutikazona propionāta koncentrācija plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās par aptuveni 86% (90% TI: 82-89%). Stiprāka ietekme gaidāma, ja flutikazons tiek lietots inhalācijās. Pacientiem, kas lietojuši ritonavīru un flutikazonu inhalācijās vai intranazāli, ziņots par kortikosteroīdu sistēmisku iedarbību, tai skaitā Kušinga sindromu un nomāktu virsnieru darbību. Lielas flutikazona sistēmiskās iedarbības ietekme uz ritonavīra līmeni plazmā nav zināma. Citi kortikosteroīdi: mijiedarbība nav pētīta. Šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, ja tās lieto vienlaikus ar darunavīru ar zemas devas ritonavīru, radot pazeminātu kortizola koncentrāciju serumā.	Darunavīra lietošana vienlaikus ar zemas devas ritonavīru un kortikosteroīdiem (visi ievadišanas veidi), kurus metabolizē CYP3A, var palielināt sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības, arī Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku. Vienlaicīga lietošana ar CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien pacientam iespējamā labvēlīgā iedarbība nepārsniedz risku, kura dēļ pacientus jākontrolē, vai nerodas sistēmiska kortikosteroīdu ietekme. Jāapsver citu kortikosteroīdu, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona, lietošana, īpaši ilgstošam periodam.
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Deksametazons var mazināt darunavīra koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju lietojams piesardzīgi.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta. Vienlaicīga bosentāna un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt bosentāna koncentrāciju plazmā. Paredzams, ka bosentāns pazeminās darunavīra un/vai tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un mazu ritonavīra devu, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu.
PREVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)		
NS3-4A proteāzes inhibitori		
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Darunavīra lietošana ar mazas devas ritonavīru var pastiprināt grazoprevīra iedarbību. (CYP3A un OATP1B inhibīcija)	Vienlaicīga darunavīra lietošana ar mazas devas ritonavīru un elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka pastiprinātais darunavīrs var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B1/3 inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Sagaidāms, ka asinszāle mazinās darunavīra un ritonavīra koncentrāciju plazmā. (CYP450 inducēšana)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nedrīkst lietot vienlaikus ar asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>) saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.3 apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāles preparātus, jāpārtrauc to lietošana un, ja iespējams, jānosaka vīrusu līmenis. Pārtraucot asinszāles preparātu lietošanu, var palielināties darunavīra (un arī ritonavīra) sistēmiskā iedarbība. Inducējošā ietekme var ilgt vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka, lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, izteikti palielināsies lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Palielināta lovastatīna vai simvastatīna koncentrācija plazmā var izraisīt miopātiju, tai skaitā rhabdmiolīzi. Tādēļ darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana vienlaikus ar lovastatīnu un simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Atorvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	atorvastatīna AUC ↑ 3-4 reizes atorvastatīna C _{min} ↑ ≈5,5-10 reizes atorvastatīna C _{max} ↑ ≈2 reizes # darunavīrs/ritonavīrs	Ja vēlama atorvastatīna lietošana vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, terapiju ieteicams sākt ar atorvastatīna devu 10 mg reizi dienā. Atorvastatīna deva pakāpeniski jāpalielina, līdz tiek panākta vēlāmā klīniskā reakcija.
Pravastatīns 40 mg viena deva	pravastatīna AUC ↑ 81% [¶] pravastatīna C _{min} NN pravastatīna C _{max} ↑ 63% [¶] ierobežotā pētījuma dalībnieku apakšgrupā tika novērots piekārtīgs pieaugums	Ja nepieciešama pravastatīna lietošana vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo pravastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlāmā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
Rosuvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	rosuvastatīna AUC ↑ 48% [¶] rosuvastatīna C _{max} ↑ 144% [¶] [¶] pamatojoties uz publicētajiem datiem par darunavīru/ritonavīru	Ja nepieciešama rosuvastatīna lietošana vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo rosuvastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlāmā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI		

Lomitapīds	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā pastiprinātais darunavīrs varētu paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
H₂-RECEPTORU ANTAGONISTI		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C _{min} ↔ # darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar H ₂ -receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms Everolīms	Nav pētīta. Lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, šo imūnsupresantu sistēmiskā iedarbība pastiprinās. (CYP3A inhibīcija)	Ja šie līdzekļi tiek lietoti vienlaikus, jānoteic imūnsupresīvā līdzekļa koncentrācija asinīs. Everolīma un darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
INHALĒJAMIE BETA AGONISTI		
Salmeterols	Nav pētīta. Vienlaicīga salmeterola un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Vienlaikus lietot salmeterolu un darunavīru kopā ar mazu ritonavīra devu nav ieteicams. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto uz sirds – asinsvadu sistēmu attiecīgo blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanos, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu reizi dienā	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 15% R(-) metadona C _{max} ↓ 24%	Sākot lietot metadonu vienlaikus ar darunavīru/ritonavīru, nav nepieciešama metadona devas pielāgošana. Taču, vienlaikus lietojot ilgāku laiku, var būt nepieciešama metadona devas palielināšana, jo ritonavīrs inducē tā metabolismu. Tādēļ ieteicama klīniska uzraudzība, jo dažiem pacientiem balstterapija var būt jāpielāgo.
Buprenorfīns/naloksone 8/2 mg–16/4 mg vienu reizi dienā	buprenorfīna AUC ↓ 11% buprenorfīna C _{min} ↔ buprenorfīna C _{max} ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna C _{min} ↑ 71% norbuprenorfīna C _{max} ↑ 36% naloksone AUC ↔ naloksone C _{min} ND naloksone C _{max} ↔	Norbuprenorfīna farmakokinētikas parametrus raksturojošo vērtību palielināšanās klīniskā nozīme nav noteikta. Lietojot vienlaikus ar darunavīru/ritonavīru, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama, tomēr ieteicama rūpīga klīniska kontrole attiecībā uz opiātu toksicitātes pazīmēm.
Fentanils Oksikodons Tramadols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs var paaugstināt šo pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Pastiprināts darunavīrs un šo pretsāpju līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība.
ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		

Drospirenona Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg reizi dienā)	Pētījumi ar darunavīru/ritonavīru nav veikti.	Darunavīru un drospirenonu saturoša līdzekļa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija.
Etinilestradiols Noretindrons 35 µg/1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↓ 44% ^β etinilestradiola C _{min} ↓ 62% ^β etinilestradiola C _{max} ↓ 32% ^β noretindrona AUC ↓ 14% ^β noretindrona C _{min} ↓ 30% ^β noretindrona C _{max} ↔ ^β ^β ar darunavīru/ritonavīru	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus. Pacientēm, kas estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga estrogēnu deficīta klīniskās izpausmes.
OPIOĪDU ANTAGONISTI		
Naloksegols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI		
Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbības pētījumā# pēc 100 mg sildenafili vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafili vienas devas lietošanas vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafili sistēmisko iedarbību.	Avanafila un darunavīra, ko lieto kopā ar nelielu ritonavīru devu, kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citi PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar darunavīru un ritonavīru mazas devas kombināciju jālieto piesardzīgi. Ja darunavīru un ritonavīru mazas devas kombinācija jālieto vienlaikus ar sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafili reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundās, vardenafilu reizes devu, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundās vai tadalafilu reizes devu, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās.
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafilis	Nav pētīta. Vienlaicīga sildenafili vai tadalafilu lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un darunavīru un mazas ritonavīru devas kombinācijas lietošana var paaugstināt sildenafili vai tadalafilu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafili deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar darunavīru un mazu ritonavīru devu, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafili lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģīboņa) iespēja. Tādēļ darunavīru un mazas ritonavīru devas lietošana kopā ar sildenafilu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafilu lietošana pulmonālas arteriālas

		hipertensijas ārstēšanai un darunavīra un mazu ritonavīra devu lietošana nav ieteicama.
PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C _{min} ↔ # darunavīra C _{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspīrons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zoldipēms Midazolāms (iekšķīgi) Triazolāms	Nav pētīta. Sedatīvos/ miega līdzekļus plaši metabolizē CYP3A. Lietojot vienlaicīgi ar darunavīru/ritonavīru, var ievērojami paaugstināties šādu zāļu koncentrācija. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīru, kuru lieto kombinācijā ar nelielām ritonavīra devām, var būtiski paaugstināties šī benzodiazepīna koncentrācija. Dati par parenterāla midazolāma un citu proteāžu inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas plazmā paaugstināšanos 3–4 reizes.	Darunavīra un šo sedatīvo/ miega līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība un jāapsver iespēja lietot mazāku sedatīva/ miega līdzekļa devu. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīru un nelielas ritonavīra devas kombināciju, tam jānotiek intensīvas terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos ar nodrošinātu rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisko aprīkojumu, ja rastos elpošanas nomākums un/ vai ilgstoša sedācija. Jāapsver iespēja pielāgot midazolāma devu, it īpaši, ja lieto vairāk par vienu midazolāma devu. Darunavīrs un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai iekšķīgi lietojamu midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
UROLOĢISKĀS ZĀLES		
Fezoterodīns Solifenacīns	Nav pētīta.	Lietot piesardzīgi. Kontrolēt, vai nerodas fezoterodīna vai solifenacīna blakusparādības. Var būt nepieciešams samazināt fezoterodīna vai solifenacīna devas.

Pētījumi tika veikti, izmantojot mazākas darunavīra devas par ieteiktajām vai citu devu shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas").

Darunavīra lietošanas efektivitāte un lietošanas drošums kombinācijā ar 100 mg ritonavīra un jebkuru citu PI (piemēram, (fos)amprenavīru un tipranavīru) HIV pacientiem nav noskaidrots. Atbilstoši aktuālām terapijas vadlīnijām divkārsa terapija ar proteāzes inhibitoriem kopumā nav ieteicama.

† Pētījums tika veikts, izmantojot 300 mg tenofovīra disoproksila fumarāta reizi dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu par antiretrovirālo līdzekļu lietošanu HIV infekcijas terapijā grūtniecēm un šāda veida HIV vertikālās nodošanas riska mazināšanu jaundzimušajam, jāņem vērā gan dati no pētījumiem ar dzīvniekiem, gan klīniskā pieredze ar grūtniecēm.

Nav veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi par grūtniecības iznākumu ar darunavīra lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem tieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja gaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai darunavīrs izdalās cilvēka krūts pienā. Pētījumi ar žurkām liecina, ka darunavīrs izdalās pienā un augstā līmenī (1000 mg/kg/dienā) rada toksicitāti. Mātes, kurām zīdīšanas laikā jālieto Darunavir Krka d.d., jāinformē, ka viņas nekādā gadījumā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdāinim iespējama gan HIV transmisija, gan nevēlamās blakusparādības.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par darunavīra ietekmi uz auglību cilvēkam. Žurkām, kas saņēma darunavīru, nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr dažiem pacientiem darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošanas laikā novērots reibonis; tas jāņem vērā, apsverot pacienta spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma datu kopsavilkums

Klīniskās izstrādes programmas (N=2613 terapiju iepriekš saņēmuši pacienti, kas sāka darunavīra/ritonavīra lietošanu pa 600/100 mg divas reizes dienā) laikā vismaz viena blakusparādība radās 51,3% pētījuma dalībnieku. Kopējais vidējais terapijas ilgums pētījuma dalībniekiem bija 95,3 nedēļas. Klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos biežākās ziņotās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, izsitumi, galvassāpes un vemšana. Biežākās nopietnās blakusparādības bija akūta nieru mazspēja, miokarda infarkts, imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms, trombocitopēnija, osteonekroze, caureja, hepatīts un pireksija.

Saskaņā ar 96. nedēļā veiktās analīzes rezultātiem, darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma dati terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, to lietojot pa 800/100 mg katru dienu, bija līdzīgi darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma datiem terapiju iepriekš saņēmušiem pacientiem, to lietojot pa 600/100 mg divas reizes dienā. Izņēmums ir slikta dūša, kas biežāk radās terapiju nesaņēmušiem pētījuma dalībniekiem. To noteica vieglas intensitātes slikta dūša. 192. nedēļā analizējot datus, kas iegūti par terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kas vidēji 162,5 nedēļas tika ārstēti ar 800/100 mg darunavīru/ritonavīru vienu reizi dienā, jauna informācija par lietošanas drošuma datiem netika iegūta.

Tabulā sakārtots blakusparādību saraksts

Blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmas klasēm (SOC) un biežuma kategorijām. Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma

secībā. Biežuma kategorijas noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās darunavīra/ritonavīra blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
retāk	<i>herpes simplex</i>
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	trombocitopēnija, neitropēnija, anēmija, leikopēnija
reti	palielināts eozinofilu skaits
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	imūnās sistēmas reaktivēšanās iekaisuma sindroms, paaugstināta jutība (pret zālēm)
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	hipotireoze, paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona līmenis asinīs
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija
retāk	podagra, anoreksija, samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa, hiperglikēmija, insulīnrezistence, pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis, palielināta ēstgriba, polidipsija, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
bieži	bezmiegs
retāk	depresija, dezorientācija, trauksme, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, nakts murgi, pavājināta dzimumtieksme
reti	apjukuma stāvoklis, noskaņojuma pārmaiņas, nemiers
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	galvassāpes, perifērā neiropātija, reibonis
retāk	letarģija, parestēzijas, hipoestēzija, garšas sajūtas pārmaiņas, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, miegainība
reti	sinkope, krampji, ageizija, miega fāzu ritma traucējumi
<i>Acu bojājumi</i>	
retāk	konjunktīvas hiperēmija, sausas acis
reti	redzes traucējumi
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
retāk	vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	

retāk	miokarda infarkts, stenokardija, pagarināts, elektrokardiogrammas QT intervāls, tahikardija
reti	akūts miokarda infarkts, sinusa bradikardija, palpitācijas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	hipertensija, pietvīkums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
retāk	elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums
reti	iesnas
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	caureja
bieži	vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, dispepsija, vēdera apjoma palielināšanās, flatulence
retāk	pankreatīts, gastrīts, gastroezofageālā atvēršanas slimība, čūlainais stomatīts, rīstīšanās, sausums mutē, diskomforta sajūta vēderā, aizēdētums, paaugstināts lipāzes līmenis, atraugas, mutes disestēzija
reti	stomatīts, asiņu vemšana, heilīts, sausas lūpas, mēles aplikums
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
retāk	hepatīts, citolītisks hepatīts, aknu steatoze, hepatomegālija, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi un niezoši izsitumi), nieze
retāk	angioedēma, ģeneralizēti izsitumi, alerģisks dermatīts, nātrene, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, alopēcija, pinnes, sausa āda, nagu pigmentācija
reti	DRESS, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, dermatīts, seborejisks dermatīts, ādas bojājumi, kserodermija
nav zināmi	toksiskā epidermālā nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artralģija, sāpes ekstremitātē, osteoporoze, paaugstināts kreatīnīnīnāzes līmenis asinīs
reti	skeleta muskuļu stīvums, artrīts, locītavu stīvums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
retāk	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nierakmeņi, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, proteinūrija,

	bilirubinūrija, dizūrija, niktūrija, pollakūrija
reti	samazināts kreatinīna klīrenss nierēs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
bieži	astēnija, nogurums
retāk	drudzis, sāpes krūtīs, perifēra tūska, savārgums, karstuma sajūta, aizkaitināmība, sāpes
reti	drebuļi, patoloģiskas sajūtas, kseroze

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Izsitumi

Klīniskos pētījumos izsitumi bija galvenokārt viegli vai vidēji izteikti, bieži radās pirmo četru terapijas nedēļu laikā un, turpinot zāļu lietošanu, izzuda. Smagu ādas reakciju gadījumā skatīt brīdinājumu 4.4. apakšpunktā.

Raltegravīra klīniskās izstrādes programmā izsitumi neatkarīgi no to cēloņa biežāk radās terapiju iepriekš saņēmušiem pacientiem darunavīru/ritonavīru un raltegravīru saturošu shēmu grupās nekā pacientiem, kas lietoja darunavīru/ritonavīru bez raltegravīra vai raltegravīnu bez darunavīra/ritonavīra. Izsitumi, kas pēc pētnieka uzskata bija saistīti ar zāļu lietošanu, radās līdzīgi bieži. Pēc zāļu kopējās iedarbības standartizēts izsitumu (visu cēloņu izraisītu) biežums bija attiecīgi 10,9, 4,2 un 3,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem (PG); savukārt ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu biežums bija attiecīgi 2,4, 1,1 un 2,3 gadījumi uz 100 PG. Klīniskos pētījumos novērotie izsitumi bija viegli vai vidēji izteikti, un to dēļ terapija netika pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Patoloģija skeleta-muskuļu sistēmā

Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ticis ziņots par kaulu nekrozes gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar vispārēji zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai antiretrovirālās terapijas kombināciju ilgstošu lietošanu. Šo gadījumu biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas antiretrovirālās terapijas (KART) sākumā var novērot iekaisuma atbildes reakciju uz asimptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana pacientiem ar hemofiliju

Ir bijuši ziņojumi par paaugstinātu spontānu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri saņem antiretrovirālos proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošuma vērtējums pediatriem pacientiem ir balstīts uz 48 nedēļu lietošanas drošuma datu analīzi trijos II fāzes klīniskajos pētījumos. Tika vērtētas šādas pacientu populācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- 80 ART lietojuši ar HIV-1 inficēti pediatriiski pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem un ar vismaz 20 kg ķermeņa masu, kas divas reizes dienā lietoja darunavīra tabletes un ritonavīru mazā devā kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 21 ART iepriekš lietojis, ar HIV-1 inficēts pediatriisks pacients vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg (16 dalībnieku ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg) divas reizes dienā lietoja darunavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai ar mazas devas ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 12 ar HIV-1 inficēti, ART nesaņēmuši bērni vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Šie pacienti kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem vienu reizi dienā saņēma darunavīra tabletes un mazu ritonavīra devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kopumā lietošanas drošuma īpašības šiem pediatriiskajiem pacientiem līdzinājās pieaugušo grupā novērotajām lietošanas drošuma īpašībām.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu

Starpt 1968 ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīra un ritonavīra kombināciju 600/100 mg divas reizes dienā, 236 pacienti bija inficēti arī ar hepatītu B vai C. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem vairāk iespējama sākotnēja aknu transamināžu paaugstināšanās, kam nepieciešama terapija, nekā tiem, kuriem nav hronisks vīrusu hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cilvēkiem akūtas pārdozēšanas pieredze ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju ir ierobežota. Veseliem brīvprātīgajiem pēc līdz pat 3200 mg iekšķīgi lietojama darunavīra šķīduma reizes devas saņemšanas un līdz pat 1600 mg darunavīra tablešu formas saņemšanas kopā ar ritonavīru nevēlamus simptomātiskus efektus nekonstatēja.

Nav specifiska antidota, kas būtu lietojams pēc darunavīra pārdozēšanas. Darunavīra pārdozēšanas terapija sastāv no uzturošiem pasākumiem, ieskaitot vitālo pazīmju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Tā kā darunavīrs lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, dialīzei nav lielas nozīmes aktīvās vielas izvadīšanā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE10.

Darbības mehānisms

Darunavīrs ir HIV-1 proteāzes dimerizācijas un katalītiskās aktivitātes inhibitors ($KD 4,5 \times 10^{-12}M$). Tas selektīvi inhibē HIV kodēto Gag-Pol poliproteīnu šķelšanos ar vīrusu inficētās šūnās, tādējādi novēršot nobriedušu infekciozu vīrusu daļiņu veidošanos.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Darunavīrs ir efektīvs pret HIV-1 laboratoriskiem celmiem un klīniskiem izolātiem, HIV-2 laboratoriskiem celmiem akūti inficētās T-šūnu līnijās, cilvēka perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās un cilvēka monocītos/makrofāgos ar vidējiem EC₅₀ rādītājiem robežās no 1,2 līdz 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavīram piemīt pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret plašu HIV-1 grupas M paneli (A, B, C, D, E, F, G) un O grupas primāriem izolātiem ar EC₅₀ rādītājiem robežās no <0,1 līdz 4,3 nM.

Šie EC₅₀ rādītāji atrodas zem 50% šūnu toksicitātes koncentrācijas robežām 87 µM līdz >100 µM.

Rezistence

Pret darunavīru rezistentu vīrusu formu selekcija no HIV-1 savvaļas tipa vīrusa *in vitro* prasīja ilgu laiku (>3 gadiem). Selekcionētais vīruss darunavīra klātbūtnē, koncentrācijā, kas pārsniedza 400 nM, nebija spējīgs augt. Šādos apstākļos selekcionētam vīrusam ar pazeminātu jutību pret darunavīru (robežās: 23-50- kārtīgi) bija raksturīga proteāzes gēna 2 līdz 4 aminoskābju aizstāšana. Selekcijas eksperimentā izplatīto vīrusu samazināto jutību pret darunavīru nevar skaidrot ar šādu proteāzu mutāciju rašanos.

Klīnisko pētījumu dati (pētījuma *TITAN*, kā arī apvienoto pētījuma *POWER* 1, 2 un 3 un pētījuma *DUET* 1 un 2 rezultātu analīzes dati) par pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ART, norāda, ka viroloģiskā atbildreakcija uz darunavīru, to lietojot kopā ar mazu ritonavīra devu, bija vajāka gadījumos, kad pacientiem pirms terapijas sākuma bija vai terapijas laikā attīstījās 3 vai vairākas darunavīra RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vai M, T74P, L76V, I84V un L89V).

Sākotnējās darunavīra EC₅₀(FC) kārtas palielināšana bija saistīta ar vajāku viroloģisko atbildreakciju. Tika identificēta augstākā un zemākā klīniskā robeža – 10 un 40. Izolāti, kuriem sākotnējā FC ir ≤ 10, ir jutīgi. Izolāti, kuru FC ir > 10 līdz 40, ir mazāk jutīgi. Izolāti, kuru FC ir > 40, ir rezistenti (skatīt klīniskos rezultātus).

Pirms terapijas sākuma pret tipranavīru jutīgi vīrusi, kas pēc rikošeta reakcijas izraisītas viroloģiskas neveiksmes izolēti no pacientiem, kas lietoja pa 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā, pēc šādas ārstēšanas lielākajā daļā gadījumu joprojām bija jutīgi pret tipranavīru.

HIV vīrusu rezistences attīstība visretāk novērota ART vēl nesaņēmušiem pacientiem, kas pirmo reizi ārstēti ar darunavīru kombinācijā ar citiem ART līdzekļiem.

Turpmākajā tabulā atbilstoši pētījuma *ARTEMIS*, *ODIN* un *TITAN* rezultātiem parādīta HIV-1 proteāzes mutāciju attīstība un jutības pret PI zudums viroloģiskas neveiksmes gadījumos.

	ARTEMIS 192. nedēļa	ODIN 48. nedēļa		TITAN 48. nedēļa
	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=343	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā N=294	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā N=296	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā N=298
Kopējais viroloģisko neveiksmju skaits ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Pacienti, kam novērots rikošets	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacienti, kam nekad nav novērots vīrusu nomākums	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā				

beigās, attīstījušās mutācijas ^b pētījuma beigās, n/N				
Primārās (nozīmīgās) PI mutācijas	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā beigās, kas uzrāda jutības pret PI zudumu pētījuma beigās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N				
PI				
darunavīrs	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavīrs	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavīrs	0/39	2/56	0/40	0/32
indinavīrs	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavīrs	0/39	1/58	0/40	0/23
sahinavīrs	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavīrs	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Pēc VN nekoriģēto TLOVR algoritmu pamato HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopijas/ml izņemot pētījumu *TITAN* (HIV-1 RNS koncentrācija < 400 kopijas/ml)

^b *IAS-USA* saraksti

Krustotā rezistence

Darunavīra FC bija mazāk kā 10 90% no 3309 klīniskajiem izolātiem, kas rezistenti pret amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru un/vai tipranavīru, liecinot, ka vairums pret PI rezistentu vīrusu saglabā jutību pret darunavīru.

Pētījumā *ARTEMIS* viroloģiskās neveiksmes gadījumos netika novērota krustota rezistence pret citiem PI.

Klīniskie rezultāti

Pieaugušie pacienti

Klīnisko pētījumu rezultātus par ART nesaņēmušiem pieaugušiem pacientiem skatīt Darunavir Krka d.d. 400 mg un 800 mg tablešu vai 100 mg/ml iekšķīgi lietojamas suspensijas zāļu aprakstā.

Darunavīra 600 mg divas reizes dienā kombinācijas ar 100 mg ritonavīru divas reizes dienā efektivitāte pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši ART

Kopā ar ritonavīru lietotas darunavīra (600/100 mg divreiz dienā) efektivitātes pierādījumus, ārstējot ART iepriekš saņēmušus pacientus, pamato pēc 96 nedēļām veikta III fāzes pētījuma *TITAN* rezultātu analīze attiecībā uz ART agrāk saņēmušiem, bet lopinavīru nesaņēmušiem pacientiem, pēc 48 nedēļām attiecībā uz ART agrāk saņēmušiem pacientiem bez *DRV-RAM* veiktas analīzes rezultāti III fāzes pētījumā *ODIN*, kā arī pēc 96 nedēļām veikta IIb fāzes pētījumu *POWER* 1 un 2 laikā iegūto datu analīzes rezultāti attiecībā uz ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar augstu rezistenci pret PI.

TITAN ir randomizēts, kontrolēts atklāts III fāzes pētījums, kura laikā tiek salīdzināta kopā ar ritonavīru lietota darunavīra (600/100 mg divreiz dienā) un lopinavīra/ritonavīra (400/100 mg divreiz dienā) lietošana ART agrāk saņēmušiem, bet lopinavīru nesaņēmušiem pieaugušiem, ar HIV-1 inficētiem pacientiem. Abās grupās tika izmantota optimizēta pamata terapijas shēma (OPTS), kurā bija iekļauti vismaz 2 pretretrovīrusu preparāti (NRTI kopā ar NNRTI vai bez tiem).

Turpmākajā tabulā ir parādīti pētījuma *TITAN* rezultātu analīze pēc 48 nedēļām dati par efektivitāti.

TITAN			
Rezultāti	Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā + OPTS	Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divreiz dienā + OPTS	Terapijas atšķirība (atšķirība 95 % TI)

	N=298	N=297	
HIV-1 RNS < 50 kopijas /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Pieņemts saskaņā ar TLOVR algoritmu

^b Pamato parastais % atbildes reakcijas atšķirības tuvinājums

^c NC=F

Pēc 48 nedēļām gan ITT, gan OP populācijā attiecībā uz viroloģisko atbildes reakciju uz darunavīra/ritonavīra lietošanu kāda terapijas veida pārākums, kas ir definēts kā pacientu, kuru plazmā HIV-1 RNS koncentrācija ir mazāka par 400 un 50 kopijām/ml, procentuālais daudzums (ievērojot iepriekš definēto 12% līdzvērtības robežu). Šos rezultātus apstiprināja datu analīzes rezultāti pēc 96 nedēļas ilgas terapijas pētījuma *TITAN* laikā – pēc 96 nedēļām darunavīra/ritonavīra grupā HIV-1 RNS koncentrācija, kas mazāka par 50 kopijām/ml, bija 60,4 % pacientu, salīdzinot ar 55,2% lopinavīra/ritonavīra grupā [atšķirība: 5,2% 95% TI (-2,8; 13,1)].

ODIN ir randomizēts, nemaskēts III fāzes pētījums, kura laikā tiek salīdzināta 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana vienu reizi dienā un 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana divas reizes dienā ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, attiecībā uz ko genotipa rezistences skrīninga laikā nav konstatēta RAM (t.i., V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V vai L89V), kas saistīta ar rezistenci pret darunavīru, un HIV-1 RNS kopiju koncentrācija > 1000 kopijas/ml. Efektivitātes analīzes rezultāti pamatojas uz 48 nedēļas ilgu ārstēšanu (skatīt turpmāko tabulu). Abās grupās tika izmantota optimizēta pamatterapijas shēma (OPTS) ar ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Rezultāti	Darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā + OPTS N=294	Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā + OPTS N=296	Ārstēšanas atšķirība (atšķirība 95% TI)
HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
HIV-1 RNS pirms pētījuma sākuma (kopijas/ml) < 100,000 ≥ 100,000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+ šūnu skaits pirms pētījuma sākuma (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)
Pēc HIV-1 vīrusa celma B tips AE tips C tips Cits ^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)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš	108	112	-5 ^d (-25; 16)

pētījuma (x 10 ⁶ /l) ^c			
---	--	--	--

^a Pieņemumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

^b Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

^c Celmi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF un CRF06_CPX

^d Vidējās atšķirības

^e Pēdējais novērojums ar sekojošu konsekvenci

Tika pierādīts, ka pēc 48 nedēļas ilgas 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanas vienu reizi dienā, salīdzinot ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā, viroloģiskā atbildreakcija, kas definēta kā pacientu procentuālā daļa, kam HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 50 kopijas/ml, gan *ITT*, gan *OP* populācijā ir līdzvērtīga (izmantojot iepriekš definēto 12% līdzvērtības robežu).

ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), $\geq 100\ 000$ HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10⁶/l, lietot 800/100 mg darunavīru/ritonavīru vienu reizi dienā nav atļauts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti.

POWER 1 un POWER 2 ir randomizēti, kontrolēti pētījumi, lai salīdzinātu vienlaicīgu darunavīra un ritonavīra lietošanu (600/100 mg divas reizes dienā) un kontroles grupu, kas saņem pētnieka izvēlētu PI shēmu HIV-1 inficētiem pacientiem, kuru vairāk kā 1 iepriekšējās terapijas režīms, kas saturēja PI, bijis neveiksmīgs. OPTS, ko izmantoja abos pētījumos, sastāvēja no vismaz 2 NRTI ar vai bez enfuviritīda (ENF).

Zemāk redzamajā tabulā atspoguļoti 48 un 96 nedēļu analīzes dati apkopotajos pētījumos *POWER 1* un *POWER 2*

Apkopoti dati no POWER 1 un POWER 2						
	48. nedēļa			96. nedēļa		
Rezultāti	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā n=131	Kontroles grupa n=124	Terapijas atšķirības	darunavīrs / ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā n=131	Kontroles grupa n=124	Terapijas atšķirības
HIV RNA < 50 kopijas/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+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Pieņemumi atbilstoši TLOVR algoritmam

^b Pēdējais iepriekš veiktais novērojums ar sekojošu konsekvenci

^c 95% atbilstības intervāls

96 nedēļu ārstēšanas datu analīze *POWER* pētījumos parādīja stabilu pretretrovīrusu efektivitāti un imunoloģisku ieguvumu.

No 59 pacientiem, kuriem konstatēja pilnīgu vīrusu nomākumu (<50 kopiju/ml) 48. nedēļā, 47 pacientiem (80% to, kuriem bija atbildes reakcija 48. nedēļā) atbildes reakcija saglabājās 96. nedēļā.

Sākotnējais genotips vai fenotips un viroloģiskais rezultāts

Tika pierādīts, ka prognostisks viroloģiskās atbildreakcijas faktors ir sākotnējais genotips un FC (jutības izmaiņas salīdzinājumā ar referenci) pret darunavīru.

Uz darunavīra kombināciju ar ritonavīru (600/100 mg divreiz dienā) reaģējošo pacientu (HIV-1 RNA <50 kopijām/ml 24 nedēļā) % daļa pēc sākotnējā genotipaa, sākotnējā darunavīra FC un pēc enfuviritīda (ENF) lietošanas: kā noteikts POWER un DUET pētījumu analīzēs.

	Mutāciju skaits pirms terapijas ^a				DRV FC ^b pirms terapijas			
	Visas robežas	0-2	3	≥ 4	Visas robežas	≤ 10	10-40	> 40
Atbildreakcija (24. nedēļā HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml) %, n/N								
Visi pacienti	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
ENF nesaņēmušie/saņēmušie pacienti ^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
ENF nesaņēmušie pacienti ^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 Ar vajāku atbildreakciju pret darunavīru/ritonavīru saistīto mutāciju skaits no mutāciju saraksta (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vai M, T74P, L76V, I84V vai L89V)

^b EC₅₀ kārtas izmaiņas

^c "Pacienti, kuri nav/ir saņēmuši ENF" ir pacienti, kuri nav lietojuši ENF vai kuri lietoja ENF, bet ne pirmo reizi.

^d "Pacienti, kuri nav saņēmuši ENF" ir pacienti, kuri ENF lietoja pirmo reizi.

Pediatrikskie pacienti

Klīniskos rezultātus par ART nesaņēmušiem 12–17 gadus veciem pediatrikskiem pacientiem skatīt Darunavīr Krka d.d. 400 mg un 800 mg tablešu "Zāļu aprakstā".

ART saņēmuši pediatrikskie pacienti vecumā no 6 līdz < 18 gadiem un ķermeņa masu vismaz 20 kg DELPHI ir atklāts II fāzes klīniskais pētījums, kurā vērtētas darunavīra farmakokinētiskās īpašības, lietošanas drošums, panesamība un efektivitāte kombinācijā ar ritonavīru mazā devā un kurā piedalījās 80 ART lietojuši ar HIV-1 inficēti pediatrikskie pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuri sver vismaz 20 kg. Šie pacienti divas reizes dienā lietoja darunavīru/ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovīrāliem līdzekļiem (informācija par ieteicamo devu atkarībā no ķermeņa masas skatīt 4.2. apakšpunktā). Virusoloģiskā reakcija tika definēta kā HIV-1 RNS vīrusa kopiju daudzuma mazināšanās plazmā par vismaz 1,0 log₁₀, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Šajā pētījumā pacientiem ar terapijas pārtraukšanas risku ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma nepanesības (piemēram, garšas nepatīkas) dēļ to jāva aizstāt ar kapsulām. No 44 pacientiem, kas lietoja ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai, 27 to aizstāja ar 100 mg kapsulām un pārsniedza pēc ķermeņa masas aprēķināto ritonavīru devu, bet novērotais lietošanas drošums nemainījās.

DELPHI	
Gāla rezultāti 48. nedēļā	Darunavīrs/ritonavīrs N=80
HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ šūnu skaita vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu ^b	147

^a Pieņemumi atbilstoši TLOVR algoritmam.

^b Pacientiem, kas nepabeidza terapiju, tā vērtējama kā neveiksmīga. Šādiem pacientiem izmaiņu rādītājs ir vienāds ar 0.

Atbilstoši TLOVR pēc neviroloģiskas terapijas neveiksmes mainītam algoritmam 24 (30,0%) pacientu terapija bija virusoloģiski neveiksmīga, no tiem 17 (21,3%) pacientu infekcija pēc kāda laika atjaunojās, bet 7 (8,8%) pacientu infekcija pret terapiju nereaģēja.

ART saņēmumi pediatriski pacienti vecumā no 3 līdz < 6 gadiem

Darunavīra/ritonavīra farmakokinētika, lietošanas drošums, panesamība un efektivitāte, divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, ART iepriekš saņemušām, ar HIV-1 inficētam 21 pediatriskam pacientam vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg tika izvērtēta atklātā II fāzes klīniskā pētījumā **ARIEL**. Pacienti saņēma no ķermeņa masas atkarīgu terapiju divas reizes dienā – pacienti ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 15 kg saņēma darunavīru/ritonavīru pa 25/3 mg/kg divas reizes dienā, bet pacienti ar ķermeņa masu no 15 kg līdz < 20 kg saņēma darunavīru/ritonavīru pa 375/50 mg divas reizes dienā. 16 pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg, un 5 pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija no 10 kg līdz < 15 kg un kas darunavīru/ritonavīru lietoja kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, 48. nedēļā tika izvērtēta virusoloģiskā reakcija, kas tika definēta kā to pacientu procentuālais daudzums, kuriem pierādītā vīrusa slodze plazmā ir < 50 HIV-1 RNS kopijas/ml (ieteikto devu atkarībā no ķermeņa masas skatīt 4.2. apakšpunktā).

ARIEL		
Galarezultāts 48. nedēļā	Darunavīrs /ritonavīrs	
	10 kg to < 15 kg N=5	15 kg to < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ skaita izmaiņa procentos, salīdzinot ar pētījuma sākumu ^b	4	4
CD4+ šūnu skaita vidējā izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu ^b	16	241

^a Pieņemumi atbilstoši TLOVR algoritmam.

^b NC=F

Par pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 15 kg pieejamie efektivitātes dati ir ierobežoti, tādēļ ieteikumus par devu nevar sniegt.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Klīniskajā pētījumā ar 36 grūtniecēm (18 katrā grupā) tika izvērtēta darunavīra/ritonavīra (600/100 mg divas reizes dienā vai 800/100 mg vienu reizi dienā) lietošana kombinācijā ar pamata terapiju otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Viroloģiskā atbildes reakcija saglabājās abās grupās visu pētījuma periodu. 31 grūtniecei, kura turpināja antiretrovirālo terapiju līdz dzemdībām, piedzimušajiem zīdaiņiem nenovēroja transmisiju no mātes uz bērnu. Jaunas klīniski nozīmīgas lietošanas drošuma atrades, salīdzinot ar zināmo darunavīra/ritonavīra lietošanas drošuma profilu HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, netika konstatētas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot kopā ar ritonavīru, tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un HIV-1 inficētiem pacientiem. HIV-1 inficētiem pacientiem darunavīra iedarbība bija spēcīgāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Pastiprinātu darunavīra iedarbību uz HIV-1 inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem subjektiem, var izskaidrot ar augstāku α 1-skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas α 1-skābo glikoproteīnu un paaugstinās plazmas koncentrācija.

Darunavīrs primāri metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Ritonavīrs inhibē CYP3A, tādējādi būtiski palielinot darunavīra plazmas koncentrāciju.

Uzsūkšanās

Darunavīrs ātri uzsūcas pēc perorālas lietošanas. Darunavīra maksimālā plazmas koncentrācija zemas devas ritonavīra klātbūtnē parasti tiek sasniegta 2,5-4,0 stundu laikā.

Absolūtā perorālās 600 mg darunavīra (viena paša) reizes devas biopieejamība bija apmēram 37%, 100 mg ritonavīra divreiz dienā klātbūtnē tā palielinājās līdz apmēram 82%. Vidējais ritonavīra farmakokinētiskā pastiprinājuma efekts bija apmēram 14-kārtīga darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja 600 mg darunavīra reizes deva tika lietota perorāli kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot tukšā dūšā, darunavīra relatīvā biopieejamība zemas devas ritonavīra klātbūtnē ir 30 % zemāka, nekā lietojot ēšanas laikā. Tāpēc darunavīra tabletes jālieto kopā ar ritonavīru ēšanas laikā. Ēdiena veids neietekmē darunavīra iedarbību.

Izkliede

95% darunavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Darunavīrs saistās galvenokārt ar plazmas olbaltumvielu skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izkļiedes daudzums vienam bija $88,1 \pm 59,0$ l (vidēji $\pm$ SD) un palielinājās par $131 \pm 49,9$ l (vidēji $\pm$ SD), ja pievienoja 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Biotransformācija

Ekspimentos ar cilvēka aknu mikrosomām *in vitro* konstatēja, ka darunavīrs metabolizējas galvenokārt oksidācijas ceļā. Darunavīra metabolisms notiek galvenokārt ar hepātiskās CYP sistēmas starpniecību un gandrīz ekskluzīvi ar šīs sistēmas izozīmu CYP3A4. 14 C-darunavīra pētījums ar veselīgiem brīvprātīgajiem pierādīja, ka lielāko radioaktivitātes daļu plazmā pēc 400/100 mg darunavīra ar ritonavīru reizes devas nodrošina sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam identificēti vismaz 3 oksidatīvie darunavīra metabolīti. Visiem konstatēta aktivitāte pret savvaļas HIV, kas ir 10 reizes mazāka par darunavīra aktivitāti.

Eliminācija

Pēc 400/100 mg 14 C-darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās 14 C-darunavīra devas var atrast izkārnījumos un urīnā. Neizmainītā veidā izkārnījumos un urīnā atrod apmēram 41,2% un attiecīgi 7,7% darunavīra devas. Lietojot kopā ar ritonavīru, darunavīra terminālās eliminācijas pusperiods bija apmēram 15 stundas.

Darunavīra viena paša (150 mg) intravenozais klīrenss bija 32,8 l/h, bet kopā ar zemas devas ritonavīru – 5,9 l/h.

Speciālas populācijas

Pediatriskā populācija

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, to divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, 74 terapiju saņēmušiem pediatriskiem pacientiem, kas bija 6 - 17 gadus veci un kuru ķermeņa masa bija vismaz 20 kg, liecināja, ka pēc ķermeņa masas noteiktās darunavīra/ritonavīra lietotās devas radīja darunavīra kopējo iedarbību, kas pielīdzināma tā iedarbībai pieaugušajiem, kas lieto darunavīru/ritonavīru pa 600/100 mg divreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Terapiju iepriekš saņēmušiem 14 pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz < 20 kg darunavīra farmakokinētika, divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, liecināja, ka atkarībā no ķermeņa masas noteiktas devas panāca darunavīra kopējo iedarbību, kas bija pielīdzināma tā kopējai iedarbībai pieaugušajiem, kuri lieto darunavīru/ritonavīru pa 600/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kombinācijā ar ritonavīru lietota darunavīra farmakokinētika, kas tika novērota ART nesaņēmušiem 12 bērniem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, parādīja, ka darunavīra/ritonavīra lietošana pa 800/100 mg vienu reizi dienā izraisa darunavīra iedarbības intensitāti, kas sasniegta pieaugušajiem, kuri vienu reizi dienā lieto darunavīra/ritonavīra pa 800/100 mg. Tādēļ tādas pašas vienu reizi dienā lietojamās devas var izmantot iepriekš ārstētiem 12–< 18 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40

kg, kam nav ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju (*DRV-RAM*)* un HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 100 000 kopiju/ml un CD4+ šūnu skaits ir $\geq 100 \times 10^6/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Kombinācijā ar ritonavīru vienu reizi dienā lietota darunavīra farmakokinētika 10 jau iepriekš ārstētiem pediatriem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 14 kg līdz < 20 kg liecina, ka devas, pamatojoties uz ķermeņa masu, nodrošināja līdzīgu darunavīra kopējo iedarbību kā pieaugušajiem, kuri lietoja darunavīru/ritonavīru 800/100 mg devās vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turklāt farmakokinētiskie modeļi un darunavīra kopējās iedarbības simulācija pediatriem pacientiem vecumā no 3 līdz < 18 gadiem apstiprināja tādu darunavīra kopējo iedarbību, kāda novērota klīniskajos pētījumos, un ļāva noteikt darunavīra/ritonavīra lietošanas shēmu vienu reizi dienā ar devu atkarībā no ķermeņa masas pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuri vai nu iepriekš nav saņēmuši ART, vai ir jau iepriekš ārstēti, kuriem nav *DRV-RAM** un kuriem HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir < 100 000, bet CD4+ šūnu skaits ir $\geq 100 \times 10^6/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Gados vecāki cilvēki

HIV-inficēto pacientu populācijas (18-75 gadu robežās) analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika vecuma ietekmē būtiski nemainās (n = 12, vecums ≥ 65 gadi) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr, tikai ierobežoti dati ir pieejami par pacientiem vecumā virs 65 gadiem.

Dzimums

Populācijas analīze liecina, ka darunavīra iedarbība HIV-inficētām sievietēm ir nedaudz augstāka (16,8%) nekā vīriešiem. Šī atšķirība ir klīniski nenozīmīga.

Nieru darbības traucējumi

Masas līdzsvara pētījumā ar 14C-darunavīru ar ritonavīru konstatēja, ka apmēram 7,7% no ievadītā darunavīra devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā.

Kaut arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem darunavīrs nav pētīts, populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika HIV-inficētiem pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem (kreatīna klīrens 30-60 ml/min, n=20) nav būtiski izmainīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Darunavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Atkārtotu devu pētījums ar darunavīru kombinācijā ar ritonavīru (600/100 mg) divreiz dienā, uzrādīja, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā subjektiem ar mēreniem (*Child-Pugh* klase A, n=8) un vidējiem (*Child-Pugh* klase B, n=8) aknu darbības traucējumiem bija salīdzināma ar koncentrāciju veselīgiem subjektiem. Tomēr nesaistītā darunavīra koncentrācija bija attiecīgi par 55% (*Child-Pugh* klase A) un 100% (*Child-Pugh* klase B) augstāka. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, tāpēc darunavīrs jālieto uzmanīgi. Darunavīra farmakokinētiskā ietekme uz smagiem aknu darbības traucējumiem netika pētīta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Kopējā darunavīra un ritonavīra iedarbība pēc darunavīra/ritonavīra 600/100 mg divas reizes dienā un darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienu reizi dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas kopumā bija zemāka grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu. Tomēr, saistībā ar palielināto nesaistītā darunavīra daļu grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, nesaistītā (t.i. aktīvā) darunavīra farmakokinētiskie parametri bija mazāk samazināti grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/ritonavīra 600/100 mg divas reizes dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā

Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SN)	Grūtniecības otrais trimestris (n=12) ^a	Grūtniecības trešais trimestris (n=12)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 ar AUC_{12h}

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienu reizi dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā			
Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SD)	Grūtniecības otrais trimestris (n=17)	Grūtniecības trešais trimestris (n=15)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C _{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Sievietēm, kuras grūtniecības otrajā trimestrī saņēma darunavīru/ritonavīru 600/100 mg divas reizes dienā, kopējā darunavīra C_{max}, AUC_{12h} un C_{min} vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 28%, 26% un 26% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C_{max}, AUC_{12h} un C_{min} bija attiecīgi par 18%, 16% zemākas un 2% augstākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Sievietēm, kuras grūtniecības otrajā trimestrī saņēma darunavīru/ritonavīru 800/100 mg vienu reizi dienā, kopējā darunavīra C_{max}, AUC_{24h} un C_{min} vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 33%, 31% un 30% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C_{max}, AUC_{24h} un C_{min} bija attiecīgi par 29%, 32% un 50% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Viena paša darunavīra toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, ekspozīcijā līdz klīniskās ekspozīcijas līmenim, tika veikti pelēm, žurkām un suņiem, kombinācijā ar ritonavīru žurkām un suņiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem novēroja ierobežotu darunavīra ietekmi. Grauzējiem identificētie mērķa orgāni bija asinsrades sistēma, asins koagulācijas sistēma, aknas un vairogdziedzeris. Novēroja mainīgu, bet ierobežotu, ar eritrocītiem saistīto parametru samazināšanos, vienlaikus ar aktivētā parciālā tromboplastīna laika palielināšanos.

Izmaiņas novērotas aknās (hepatocītu hipertrofija, vakuolizācija, paaugstināti aknu enzīmi) un vairogdziedzerī (folikulārā hipertrofija). Žurkām darunavīra kombinācija ar ritonavīru radīja nelielu sarkano asins šūnu, aknu un vairogdziedzera rādītāju paaugstināšanos, un aizkuņģa dziedzera saliņu fibrozes sastopamības pieaugumu (tikai vīriešu kārtas žurkām) salīdzinājumā ar viena paša darunavīra terapiju. Suņiem būtiskas toksicitātes pazīmes vai mērķa orgānu bojājumus nekonstatēja, lietojot devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām.

Pētījumā ar žurkām *corpora lutea* skaits un implantācija bija samazināta, ja pastāvēja toksicitāte mātiņai. Citādāk, lietojot darunavīra devas līdz 1000 mg/kg/dienā (AUC – 0,5 kārtīgi) un devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām cilvēkam, pētījumā ar žurkām nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Lietojot darunavīru vienu pašu žurkām un trušiem un kopā ar ritonavīru pelēm, šajā devu līmenī teratogēniska iedarbība netika konstatēta. Iedarbība bija mazāka, nekā lietojot ieteicamās klīniskās devas cilvēkam. Vērtējot prenatālo un postnatālo attīstību žurkām, darunavīrs viens pats un kombinācijā ar ritonavīru jaundzimušajiem izraisīja pārejošas ķermeņa masas

samazināšanās pazīmes un bija neliela aizkavēšanās acu un ausu atvēršanās laikā. Darunavīru lietojot kombinācijā ar ritonavīru, bija mazāks skaits mazuļu, kas uzrādīja nobīšanās reakciju laktācijas 15. dienā, un mazuļu dzīvildze laktācijas laikā bija mazāka. Šie efekti var būt sekundāri mazuļu ekspozīcijai pret aktīvo vielu caur pienu un/vai mātītes toksicitāti. Darunavīrs viens pats vai kombinācijā ar ritonavīru neizraisīja funkciju traucējumus pēc mazuļu atšķiršanas no krūts. Jaunajām žurkām, kuras līdz 23. – 26. dzīves dienai saņēma darunavīru, novēroja pieaugošu mirstību ar konvulsijām dažiem dzīvniekiem. Ekspozīcija plazmā, aknās un smadzenēs bija nozīmīgi augstāka nekā pieaugušām žurkām pēc salīdzināmu (mg/kg) devu ievadīšanas starp 5. un 11. dzīves dienu. Pēc 23. dzīves dienas ekspozīcija bija līdzīga kā pieaugušām žurkām. Palielināto ekspozīciju, domājams, vismaz daļēji izraisīja nenobriedušie zāļu metabolisma enzīmi jaunajiem dzīvniekiem. Jaunajām žurkām, kurām ievadīja 1000 mg/kg darunavīra (vienu devu) 26. dzīves dienā vai 500 mg/kg (atkārtotas devas) no 23. līdz 50. dzīves dienai, nekonstatēja nekādu ar ārstēšanu saistītu mirstību, un ekspozīcijas un toksicitātes raksturojums bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušām žurkām.

Tā kā ir neskaidrība par cilvēka hematoencefāliskās barjeras un aknu enzīmu attīstības ātrumu, darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru mazā devā nedrīkst lietot pediatriskiem pacientiem līdz 3 gadu vecumam.

Darunavīra kancerogēnais potenciāls tika novērtēts, iekšķīgi lietojot to līdz pat 104 nedēļām pelēm un žurkām. Pelēm tika lietotas 150, 450 un 1000 mg/kg lielas dienas devas un žurkām tika lietotas 50, 150 un 500 mg/kg lielas dienas devas. Abu sugu tēviņiem un mātītēm tika novērots devas atkarīgs hepatocelulāras adenomas un karcinomas biežuma pieaugums. Žurku tēviņiem tika novērotas tireoīdo folikulāro šūnu adenomas. Darunavīra lietošana neizraisīja statistiski nozīmīgu jebkuru citu labdabīgu vai ļaundabīgu audzēju biežuma pieaugumu pelēm un žurkām. Informācijai par novērotajiem hepatocelulāriem un tireoīdiem audzējiem grauzēju vidū ir tikai ierobežota nozīme attiecībā uz cilvēkiem. Atkārtota darunavīra lietošana žurkām izraisīja aknu mikrosomālā enzīma indukciju un pastiprināja tireoīdā hormona elimināciju, kas žurkām izraisīja predispozīciju pret tireoīdajiem audzējiem, bet cilvēkiem savukārt nē. Pie visaugstākajām pārbaudītajām devām pelēm bija no 0,4 līdz 0,7 reizes lielāka un žurkām no 0,7 līdz 1,0 reizes lielāka darunavīra sistēmiskā ekspozīcija (balstīta uz AUC), salīdzinot ar ekspozīciju cilvēkiem, kas saņem rekomendētās terapeitiskās devas.

Pēc 2 gadu darunavīra lietošanas ekspozīcijas devā vai devā, kas zemāka par cilvēka ekspozīciju, tika novērotas nieru izmaiņas pelēm (nefroze) un žurkām (hroniska progresīva nefropātija).

Darunavīrs nebija mutagēns vai genotoksisks *in vitro* un *in vivo* pētījumos, ieskaitot baktēriju atgriezeniskās mutācijas (Eimsa), hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos un mikrokodolu testos *in vivo* pelēm.

6. FARMACĒTISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Hidroksipropilceluloze

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Silicēta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds)

Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Poli(vinilspirts)

Makrogols

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553b)

Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)
Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudele (ABPE), bērniem neatverams PP vāciņš ar nodrošinājumu līdz pirmajai atvēršanai un ar desikantu:

- 30 tabletes: 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 60 tabletes: 2 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 90 tabletes: 3 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm,
- 180 tabletes: 6 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

30 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/005
60 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/006
90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/007
180 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1248/008

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 18. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviestu grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/002 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/003 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/004 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

UZLĪME pudelei

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KRKA

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/002 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/003 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/004 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/005 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/006 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/007 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/008 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**UZLĪME pudelei****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KRKA

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/005 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/006 60 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/007 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1248/008 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/009 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1248/010 90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**UZLĪME pudelei****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

darunavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

KRKA

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1248/009 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1248/010 90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes

darunavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Darunavir Krka d.d. un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas
3. Kā lietot Darunavir Krka d.d.
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Darunavir Krka d.d.
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Darunavir Krka d.d. un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. satur aktīvo vielu darunavīru. Darunavir Krka d.d. ir antiretrovirāls līdzeklis, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteāzes inhibitoriem. Darunavir Krka d.d. darbojas, samazinot HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

Kādam nolūkam tās lieto?

Darunavir Krka d.d. 400 un 800 mg tabletes lieto ar HIV inficētu pieaugušo un bērnu (no 3 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 40 kg) ārstēšanai un

- kas iepriekš nav lietojuši antiretrovirālus medikamentus;
- noteiktiem pacientiem, kas agrāk jau lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks).

Darunavir Krka d.d. jālieto kombinācijā ar mazām kobicistata vai ritonavīra devām un citām zālēm HIV ārstēšanai. Jūsu ārsts apspriedīsies ar Jums, lai noteiktu Jums piemērotāko zāļu kombināciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas

Nelietojiet Darunavir Krka d.d. šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiest ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimību. Var būt nepieciešami daži papildus izmeklējumi.

Darunavir Krka d.d. nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm

Ja lietojat kādu no šīm zālēm, vaicājiest ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
Avanafilis	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
Astemizols vai terfenadīns	ārstē alerģijas simptomus
Triazolams un perorāls (iekšķīgi lietojams) midazolāms	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi

<i>Cisapriāds</i>	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus
<i>Kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)</i>	podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai
<i>Lurazidons, pimoziāds, kvetiapiāns vai sertindols</i>	psihisku slimību ārstēšanai
<i>Melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns</i>	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
<i>Amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns</i>	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
<i>Lovastatīns, simvastatīns un lomitapīds</i>	pazemina holesterīna līmeni
<i>Rifampicīns</i>	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
<i>Kombinētais lopinavīra/ritonavīra līdzeklis</i>	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i>	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
<i>Alfuzosīns</i>	palielinātas prostatas ārstēšanai
<i>Sildenafilis</i>	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
<i>Dabigatrāns, tikagrelors</i>	lai palīdzētu apturēt trombocītu salīpšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
<i>Naloksegols</i>	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
<i>Dapoksetīns</i>	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
<i>Domperidons</i>	slikta dūša un vemšanas ārstēšanai

Darunavir Krka d.d. nedrīkst lietot kombinācijā ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavir Krka d.d. nevar izārstēt HIV infekciju. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Lietojot Darunavir Krka d.d., var attīstīties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības. Jums regulāri jākonsultējas ar savu ārstu.

Darunavir Krka d.d. lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar savu ārstu.

Pacientiem, kuri lieto Darunavir Krka d.d. un raltegravīru (pret HIV infekciju), izsitumi (parasti viegli vai mēreni izteikti) var rasties biežāk nekā pacientiem, kuri kādas no šīm zālēm lieto atsevišķi.

Pastāstiet ārstam par savu situāciju PIRMS ārstēšanas un ĀRSTĒŠANAS LAIKĀ

Pārliedziniet, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums Darunavir Krka d.d., Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavir Krka d.d. var paaugstināt cukura līmeni asinīs.

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informēties savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofilija**. Darunavir Krka d.d. var paaugstināt asiņošanas risku.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **alerģija pret sulfonamīdiem** (lieto, lai ārstētu noteiktas infekcijas).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi **skeleta-muskuļu bojājumi**. Dažiem pacientiem, lietojot antiretrovirālās terapijas kombinācijas, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par kaulu nekrozi (kaulaudu nāve, ko rada asinsplūsmas samazināšanās kaulā). Bez visa cita, antiretrovirālās terapijas kombinācijas lietošanas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imunosupresija, augsts ķermeņa masas indekss var būt kāds no daudziem riska faktoriem šīs slimības attīstībai. Kaulu nekrozes pazīmes ir locītavu sāpums, sāpes (īpaši gūžā, ceļī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informēties ārstu.

Gados vecāki pacienti

Darunavir Krka d.d. lietots nelielam skaitam 65 gadus vecu vai vecāku pacientu. Ja Jūs esat šajā vecuma grupā, lūdzu, konsultēties ar ārstu par Darunavir Krka d.d. lietošanu.

Bērni un pusaudži

Darunavir Krka d.d. 400 vai 800 mg tabletes nav paredzētas lietošanai bērniem līdz 3 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg.

Citas zāles un Darunavir Krka d.d.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir dažas zāles, kuras **Jūs nedrīstat lietot kopā** ar Darunavir Krka d.d.. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "Darunavir Krka d.d. nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm".

Vairumā gadījumu Darunavir Krka d.d. var kombinēt ar anti-HIV zālēm, kas pieder pie citas grupas (piemēram, NRTI (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori), NNRTI [ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori], CCR5 antagonisti un FI (fūzijas inhibitori)). Darunavir Krka d.d. ar kobicistatu vai ritonavīru nav tikusi pārbaudīta ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem) un tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavir Krka d.d. iedarbība var mazināties, ja lietojat kādu no zemāk minētiem produktiem.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavir Krka d.d. var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *amlodipīnu, diltiazemu, dizopiramīdu, karvedilolu, felodipīnu, flekainīdu, lidokaīnu, metoprololu, meksiletīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, propafenonu, timololu, verapamilu* (sirds slimību ārstēšanai), jo var paaugstināties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;
- *apiksabānu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidoģrelu* (asins recēšanas aizkavēšanai), jo var mainīties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības; Jūsu ārsts var pārbaudīt Jūsu asinis;
- estrogēnu saturošus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un hormonaizvietojošo terapiju. Darunavir Krka d.d. var samazināt to efektivitāti. Dzimumdzīves kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavir Krka d.d. var palielināt drospirenona izraisīta paaugstināta kālija līmeņa risku;
- *atorvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu* (samazina holesterīna līmeni). Var palielināties muskuļu bojājumu risks. Jūsu ārsts novērtēs, kurš holesterīna pazemināšanas režīms ir vislabākais Jūsu konkrētajā situācijā;
- *klaritromicīnu* (antibiotisks līdzeklis);
- *ciklosporīnu, everolīmu, takrolīmu, sirolīmu* (Jūsu imūnsistēmas aktivitātes mazināšana), jo var paaugstināties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildus izmeklējumus;
- *kortikosteroīdus, arī betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu*. Šīs zāles lieto alerģijas, astmas, zarnu iekaisuma slimību, ādas, acu iekaisuma slimību, locītavu, muskuļu un citu iekaisumu gadījumā. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, inhalācijas veidā, injicē vai uzklāj uz ādas. Ja nav iespējams lietot citas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai pēc medicīniskas izvērtēšanas un tad, ja ārsts rūpīgi uzrauga, vai nerodas kortikosteroīdu blakusparādības;
- *buprenorfinu/naloksonu* (zāles, lai ārstētu atkarību no opioīdiem);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinēts līdzeklis malārijas ārstēšanai);
- *dazatinību, everolīmu, nilotinību, vinblastīnu, vinkristīnu* (vēža ārstēšanai);
- *sildenafilu, tadalafilu, irinotekānu, vardenafilu* (erēktilās disfunkcijas vai sirds un plaušu darbības traucējuma, ko sauc par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai);
- *glekaprevīru/pibrentasvīru* (C hepatīta infekcijas ārstēšanai);
- *fentanīlu, oksikodonu, tramadolu* (sāpju ārstēšanai);
- *fezoterodīnu, solifenacīnu* (uroģiskā traucējuma ārstēšanai)..

Var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai Darunavir Krka d.d. terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *alfentanīlu* (spēcīgs un īslaicīgs iedarbības injicējams pretsāpju līdzeklis, kuru izmanto ķirurģiskās procedūrās);
- *digoksīnu* (notekū sirds slimību ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotika);
- *itakonazolu, izavikonazolu, flukonazolu, posakonazolu, klotrimazolu* (sēnīšu infekciju ārstēšanai). Vorikonazolu var lietot tikai pēc medicīniskiem apsvērumiem;
- *nifabutīnu* (pret bakteriālām infekcijām);
- *sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu* (erēktilās disfunkcijas vai paaugstināta asinsspiediena plaušu asinsritē ārstēšanai);
- *amitriptilīnu, dezipramīnu, imipramīnu, nortriptilīnu, paroksetīnu, sertralīnu, trazodonu* (depresijas un nemiera ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zoldipemu* (sedatīvie līdzekļi);

- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai);
- *metformīnu* (2. tipa diabēta ārstēšanai).

Šis **nav** pilnīgs zāļu saraksts. Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam par **visām** zālēm, kādas Jūs lietojat.

Darunavir Krka d.d. kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Krka d.d.".

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā mātes nedrīkst lietot Darunavir Krka d.d. ar ritonavīru, ja vien to nav licis darīt ārsts. Grūtnieces un mātes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot darunavīru ar kobicistatu.

HIV inficētas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo pastāv gan iespēja, ka zīdāinis var tikt HIV inficēts ar krūts pienu, gan viņam var izpausties vēl nezināma zāļu iedarbība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Darunavir Krka d.d. lietošanas Jums ir reibonis.

3. Kā lietot Darunavir Krka d.d.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis (-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d. un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc tam, kad sāktu ārstēšanu, bez ārsta norādījuma mainīt devu un zāļu formu vai pārtraukt ārstēšanos nav atļauts.

Darunavir Krka d.d. 400 un 800 miligramu tabletes ir paredzētas tikai vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu shēmas veidošanai.

Šīs zāles ir pieejamas tikai kā apvalkotās tabletes un tādēļ nav piemērotas pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, piemēram, mazi bērni. Lietošanai šiem pacientiem jāpārbauda vai nav piemērotākas darunavīru sarūdošas zāļu formas.

Devas pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)

Parasti Darunavir Krka d.d. deva ir 800 miligrami (2 tabletes pa 400 miligramiem Darunavir Krka d.d. vai viena Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tablete) reizi dienā.

Jums jālieto Darunavir Krka d.d. katru dienu un vienmēr kombinācijā ar 150 mg kobicistata vai 100 miligram ritonavīra un ar ēdienu. Darunavir Krka d.d. nevar pareizi darboties bez kobicistata vai ritonavīra un ēdiena. Jums jāpaēd vai jāuzkož 30 minūtes pirms Darunavir Krka d.d. un kobicistata vai ritonavīra lietošanas. Ēdiena veidam nav nozīmes. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d. un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Instrukcija pieaugušajiem

- Ieņemiet divas 400 miligramu tabletes vienā un tai pašā laikā vai vienu 800 miligramu tableti katru dienu vienā reizē.
- Lietojiet Darunavir Krka d.d. vienmēr kopā ar 150 mg kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet Darunavir Krka d.d. kopā ar ēdienu.
- Norijiet tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.

- Lietojiet citas Jūsu zāles pret HIV kombinācijā ar Darunavir Krka d.d. un kobicistatu vai ritonavīru, kā ieteicis Jūsu ārsts.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)

Iespējams Jums būs nepieciešama cita Darunavir Krka d.d. deva, kuru nav iespējams dozēt ar 400 vai 800 miligramu tabletēm. Ir pieejami citi Darunavir Krka d.d. zāļu stiprumi.

Deva ir šāda:

- 800 miligrami Darunavir Krka d.d. (2 tabletes pa 400 miligramiem Darunavir Krka d.d. vai viena Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tablete) kopā ar 150 mg kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.

VAI

- 600 miligrami Darunavir Krka d.d. (viens Darunavir Krka d.d. 600 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar savu ārstu.

Devas pretretrovīrusu līdzekļus nelietojušiem bērniem no 3 gadu vecuma kopā ar ritonavīru un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg (to noteiks Jūsu bērna ārsts)

- Darunavir Krka d.d. parastā deva ir 800 miligrami (divas Darunavir Krka d.d. 400 miligramu tabletes vai viena Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tablete) kopā ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.

Devas pretretrovīrusu līdzekļus lietojušiem bērniem no 3 gadu vecuma kopā ar ritonavīru un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg (to noteiks Jūsu bērna ārsts)

Deva ir šāda:

- 800 miligrami Darunavir Krka d.d. (divas Darunavir Krka d.d. 400 miligramu tabletes vai viena Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.

VAI

- 600 miligrami Darunavir Krka d.d. (viens Darunavir Krka d.d. 600 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums vispiemērotāko devu lūdzam konsultēties ar savu ārstu.

Norādījumi par lietošanu bērniem no 3 gadu vecuma kopā ar ritonavīru un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg

- 800 miligramus Darunavir Krka d.d. (divas Darunavir Krka d.d. 400 miligramu tabletes vai vienu Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tableti) katru dienu vienā un tajā pašā laikā vienu reizi dienā.
- Darunavir Krka d.d. vienmēr jālieto kopā ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata.
- Darunavir Krka d.d. jālieto kopā ar ēdienu.
- Tabletes jāieņem, uzdzerot, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Pārējās HIV ārstēšanai paredzētās zāles, kas jālieto kombinācijā ar Darunavir Krka d.d. un ritonavīru vai kobicistatu, jāieņem saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Ja esat lietojis Darunavir Krka d.d. vairāk, nekā noteikts

Nekavējoties griežieties pie sava ārsta, farmaceita vai medmāsas.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Krka d.d.

Ja to pamanāt **12 stundu laikā**, nekavējoties ieņemiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to kopā ar kobicistatu vai ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 12 stundām**, izlaidiet devu un nākamā devu ieņemiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Krka d.d. un kobicistata vai ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana

Ja Jums **četrus stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Krka d.d. un kobicistata vai ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Krka d.d. un kobicistata vai ritonavīra deva nav jāieņem, kamēr nav pienācis parastais nākamās devas lietošanas laiks.

Ja īsti nezināt, kā rīkoties, ja ir izlaista deva vai ir bijusi vemšana, sazinieties ar savu ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d. pirms konsultācijas ar savu ārstu

Pret HIV vīrsta zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d.. Vispirms jautāiet savam ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām

Ir aprakstīti aknu darbības traucējumi, kas reizēm var būt smagi. Pirms Jūs sākat lietot Darunavir Krka d.d., ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārsts biežāk izdarīs asins analīzes, jo Jums ir lielāka aknu darbības traucējumu attīstības iespējamība. Konsultējieties ar ārstu par aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem. Tie var izpausties kā ādas un acu baltumu dzelte, tumšs (tējas krāsas) urīns, bālgani izkārnījumi, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums vai sāpīgums, sāpes un nepatīkamas sajūtas vai jutīgums labajā parībā.

Ādas izsitumi (biežāk, ja preparāts tiek lietots kombinācijā ar raltegravīru), nieze. Ādas izsitumi parasti ir viegli vai mēreni. Ādas izsitumi var būt arī reta un smaga stāvokļa simptoms. Tad, ja Jums rodas izsitumi, ir svarīgi aprunāties ar ārstu. Jūsu ārsts ieteiks, kā jāārstē simptomi un vai ir jāpārtrauc lietot Darunavir Krka d.d..

Citas smagas blakusparādības bija diabēts (bieži) un aizkuņģa dziedzera iekaisums (retāk).

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- vemšana, slikta dūša, sāpes vai vēdera apjoma palielināšanās, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sāpes krūtīs, novirzes elektrokardiogrammā, ātra sirdsdarbība;
- samazināts vai patoloģisks ādas jutīgums, durstīšanas sajūta, uzmanības traucējumi, atmiņas zudums, līdzsvara traucējumi;
- elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums;
- kuņģa vai mutes iekaisums, grēmas, rīstīšanās, mutes sausums, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, atraugas;
- nieru mazspēja, nierakmeņi, apgrūtināta urinēšana, bieža vai apjomīga urinēšana, dažkārt naktī;

- nātrene, smags ādas un citu audu (visbiežāk lūpu vai acu) pietūkums, ekzēma, pastiprināta; svīšana, svīšana naktī, matu izkrišana, pinnes, zvīņaina āda, nagu krāsošanās;
- muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai vājums, sāpes ekstremitātēs, osteoporoze;
- vairogdziedzeru darbības pavājināšanās. To var redzēt asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- reakcija, kas tiek saukta par DRESS [smagi izsitumi, iespējams, kopā ar drudzi, nespēku, sejas vai limfmezglu tūska, eozinofilu (leikocītu veids) skaita palielināšanās, ietekme uz aknām, nierēm vai plaušām];
- sirdslēkme, lēna sirdsdarbība, sirdsklauves;
- redzes traucējumi;
- drebuļi, patoloģiskas sajūtas;
- apjukuma vai dezorientācijas sajūta, noskaņojuma pārmaiņas, nemiers;
- ģībšana, epileptiski krampji, garšas sajūtas pārmaiņas vai zudums;
- čūlas mutē, asiņu vemšana, lūpu iekaisums, lūpu sausums, mēles aplūkums;
- izdalījumi no deguna;
- ādas bojājumi, sausa āda;
- muskuļu vai locītavu stīvums, locītavu sāpes kopā ar iekaisumu vai bez tā;
- dažas asiņu vai to bioķīmisko parametru pārmaiņas. Tās ir redzamas asiņu un/vai urīna analīžu rezultātos. To Jums paskaidros ārsts. Piemērs – dažu veidu leikocītu skaita palielināšanās.

Dažas no nevēlamajām blakusparādībām ir tipiskas zālem, ko izmanto HIV ārstēšanai Darunavir Krka d.d. grupā. Tās ir:

- sāpes muskuļos, nespēks vai vājums. Retos gadījumos muskuļu bojājumi var būt nopietni.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V piehikuma minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Darunavir Krka d.d.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Darunavir Krka d.d. satur

- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg vai 800 mg darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, hidroksipropilceluloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, silicēta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds) un magnija stearāts (E470b) tabletes kodolā un poli(vinilspirts), makrogols, titāna dioksīds (E171), talka (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) – tikai 400 mg apvalkotajās tabletēs un sarkanais dzelzs oksīds (E172) tabletes apvalkā.

Darunavir Krka d.d. ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes (tabletes):

Dzeltenbrūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (tabletes) ar iegravētu S1 atzīmi vienā pusē. Tabletes izmēri: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes (tabletes):

Brūngani sarkanas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iegravētu S3 atzīmi vienā pusē. Tabletes izmēri: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 30 apvalkotajām tabletēm (1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm), 60 apvalkotajām tabletēm (2 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm), 90 apvalkotajām tabletēm (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm) un 180 apvalkotajām tabletēm (6 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm) kastītē.

Darunavir Krka d.d. 800 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 30 apvalkotajām tabletēm (1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm) un 90 apvalkotajām tabletēm (3 pudeles ar 30 apvalkotajām tabletēm) kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

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 Sverige AB

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes darunavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Darunavir Krka d.d. un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas
3. Kā lietot Darunavir Krka d.d.
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Darunavir Krka d.d.
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Darunavir Krka d.d. un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. satur aktīvo vielu darunavīru. Darunavir Krka d.d. ir antiretrovirāls līdzeklis, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteāzes inhibitoriem. Darunavir Krka d.d. darbojas, samazinot HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

Kādam nolūkam tās lieto?

Darunavir Krka d.d. lieto ar HIV inficētu un citus antiretrovirālus medikamentus jau lietojušu pieaugušo un bērnu, kas ir vismaz 3 gadus veci un kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg, ārstēšanai.

Darunavir Krka d.d. jālieto kombinācijā ar mazām ritonavīra devām un citām zālēm HIV ārstēšanai. Jūsu ārsts apspriedīsies ar Jums, lai noteiktu Jums piemērotāko zāļu kombināciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas

Nelietojiet Darunavir Krka d.d. šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- Ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiest ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimību. Var būt nepieciešami daži papildus izmeklējumi.

Darunavir Krka d.d. nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm

Ja lietojat kādu no šīm zālēm, vaicājiest ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
Avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
Astemizols vai terfenadīns	ārstē alerģijas simptomus
Triazolams un perorāls (iekšķīgi lietojams) midazolāms	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
Cisapriāds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus
Kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai

<i>Lurazidons, pimozijs, kvetiapīns vai sertindols</i>	psihisku slimību ārstēšanai
<i>Melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergonovīns</i>	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
<i>Amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns</i>	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
<i>Lovastatīns, simvastatīns un lomitapīds</i>	pazemina holesterīna līmeni
<i>Rifampicīns</i>	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
<i>Kombinētais lopinavīra/ritonavīra līdzeklis</i>	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i>	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
<i>Alfuzosīns</i>	palielinātas prostatas ārstēšanai
<i>Sildenafilis</i>	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
<i>Dabigatrans, tikagrelors</i>	lai palīdzētu apturēt trombocītu salīpsanu, ārstējot pacientus, kas pārdietuši sirdsstrieku
<i>Naloksegols</i>	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
<i>Dapoksetīns</i>	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
<i>Domperidons</i>	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

Darunavir Krka d.d. nedrīkst lietot kombinācijā ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Darunavir Krka d.d. lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu.

Darunavir Krka d.d. nevar izārstēt HIV infekciju. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Lietojot Darunavir Krka d.d., var attīstīties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības. Jums regulāri jākonsultējas ar savu ārstu.

Darunavir Krka d.d. lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar savu ārstu.

Pacientiem, kuri lieto Darunavir Krka d.d. un raltegravīru (pret HIV infekciju), izsitumi (parasti viegli vai mēreni izteikti) var rasties biežāk nekā pacientiem, kuri kādas no šīm zālēm lieto atsevišķi.

Pastāstiet ārstam par savu situāciju PIRMS ārstēšanas un ĀRSTĒŠANAS LAIKĀ

Pārbaudiet, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums Darunavir Krka d.d., Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavir Krka d.d. var paaugstināt cukura līmeni asinīs.

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.

- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informēties savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofilija**. Darunavir Krka d.d. var paaugstināt asiņošanas risku.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **alerģija pret sulfonamīdiem** (lieto, lai ārstētu noteiktas infekcijas).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi **skeleta-muskuļu bojājumi**. Dažiem pacientiem, lietojot antiretrovirālās terapijas kombinācijas, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par kaulu nekrozi (kaulaudu nāve, ko rada asinsplūsmas samazināšanās kaulā). Bez visa cita, antiretrovirālās terapijas kombinācijas lietošanas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imunosupresija, augsts ķermeņa masas indekss var būt kāds no daudziem riska faktoriem šīs slimības attīstībai. Kaulu nekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, sāpes (īpaši gūžā, celi un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu informēties ārstu.

Gados vecāki pacienti

Darunavir Krka d.d. lietots nelielam skaitam 65 gadus vecu vai vecāku pacientu. Ja Jūs esat šajā vecuma grupā, lūdzu, konsultēties ar ārstu par Darunavir Krka d.d. lietošanu.

Bērni un pusaudži

Darunavir Krka d.d. nav paredzēts bērniem līdz triju gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg.

Citas zāles un Darunavir Krka d.d.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir dažas zāles, kuras **Jūs nedrīkstat lietot kopā** ar Darunavir Krka d.d.. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "Darunavir Krka d.d. nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm".

Vairumā gadījumu Darunavir Krka d.d. var kombinēt ar anti-HIV zālēm, kas pieder pie citas grupas (piemēram, NRTI (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori), NNRTI [ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori], CCR5 antagonisti un FI (fūzijas inhibitori)). Darunavir Krka d.d. ar kobicistatu vai ritonavīru nav īkusi pārbaudīta ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem) un tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavir Krka d.d. iedarbība var mazināties, ja lietojat kādu no zemāk minētiem produktiem.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavir Krka d.d. var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *amlodipīnu, diltiazemu, dizopīramīdu, karvedilolu, felodipīnu, flekainīdu, lidokaīnu, metoprololu, meksiletīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, propafenonu, timololu, verapamilu* (sirds slimību ārstēšanai), jo var paaugstināties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;
- *apiksabānu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopīdogrelu* (asins recēšanas aizkavēšanai), jo var mainīties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības; Jūsu ārsts var pārbaudīt Jūsu asinis;

- estrogēnu saturošus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un hormonaizvietojošo terapiju. Darunavir Krka d.d. var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavir Krka d.d. var palielināt drospirenona izraisīta paaugstināta kālija līmeņa risku;
- *atorvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu* (samazina holesterīna līmeni). Var palielināties muskuļu bojājumu risks. Jūsu ārsts novērtēs, kurš holesterīna pazemināšanas režīms ir vislabākais Jūsu konkrētajā situācijā;
- *klaritromicīnu* (antibiotisks līdzeklis);
- *ciklosporīnu, everolimu, takrolimu, sirolimu* (Jūsu imūnsistēmas aktivitātes mazināšanai), jo var paaugstināties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildus izmeklējumus;
- *kortikosteroīdus, arī betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu*. Šīs zāles lieto alerģijas, astmas, zarnu iekaisuma slimību, ādas, acu iekaisuma slimību, locītavu, muskuļu un citu iekaisumu gadījumā. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, inhalāciju veidā, injicē vai uzklāj uz ādas. Ja nav iespējams lietot citas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai pēc medicīniskas izvērtēšanas un tad, ja ārsts rūpīgi uzrauga, vai nerodas kortikosteroīdu blakusparādības;
- *buprenorfīnu/naloksonu* (zāles, lai ārstētu atkarību no opioīdiem);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinēts līdzeklis malārijas ārstēšanai);
- *dazatinibu, everolimu, irinotekānu, nilotinibu, vinblastīnu, vinkristīnu* (vēža ārstēšanai);
- *sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu* (erektilās disfunkcijas vai sirds un plaušu darbības traucējuma, ko sauc par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai);
- *glekaprevīru/pibrentasvīru* (C hepatīta infekcijas ārstēšanai);
- *fentanilu, oksikodonu, tramadolu* (sāpju ārstēšanai);
- *fezoterodīnu, solifenacīnu* (uroloģisku traucējumu ārstēšanai).

Var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai Darunavir Krka d.d. terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *alfentanilu* (spēcīgas un īslaicīgas iedarbības injicējams pretsāpju līdzeklis, kuru izmanto ķirurģiskās procedūrās);
- *digoksīnu* (noteiktu sirds slimību ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotika);
- *itrakonazolu, izavukonazolu, flukonazolu, posakonazolu, klotrimazolu* (sēnīšu infekciju ārstēšanai). Vorikonazolu var lietot tikai pēc medicīniskiem apsvērumiem;
- *rifabutīnu* (pret bakteriālām infekcijām);
- *sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu* (erektilās disfunkcijas vai paaugstināta asinsspiediena plaušu asinsritē ārstēšanai);
- *amitriptilīnu, dezipramīnu, imipramīnu, nortriptilīnu, paroksetīnu, sertralīnu, trazodonu* (depresijas un nemiera ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zoldipemu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

Šis **nav** pilnīgs zāļu saraksts. Pastāstiet veselības aprūpes speciālistam par **visām** zālēm, kādas Jūs lietojat.

Darunavir Krka d.d. kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Krka d.d."

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā mātes nedrīkst lietot Darunavir Krka d.d. ar ritonavīru, ja vien to nav licis darīt ārsts. Grūtnieces un mātes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot darunavīru ar kobicistatu.

HIV inficētas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo pastāv gan iespēja, ka zīdains var tikt HIV inficēts ar krūts pienu, gan viņam var izpausties vēl nezināma zāļu iedarbība.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja pēc Darunavir Krka d.d. lietošanas Jums ir reibonis.

3. Kā lietot Darunavir Krka d.d.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis (-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d. un ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc tam, kad sāktu ārstēšana, bez ārsta norādījuma mainīt devu un zāļu formu vai pārtraukt ārstēšanos nav atļauts.

Darunavir Krka d.d. 600 mg apvalkotās tabletes nedrīkst košļāt vai sasmalcināt. Šīs zāļu stiprums nav paredzēts devām mazākām par 600 mg. Ar šīm zālēm nav iespējams dozēt visas pediatriskās devas. Jāpārbauda vai nav pieejami citi darunavīra tablešu stiprumi un zāļu formas.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)

Jums būs nepieciešama cita Darunavir Krka d.d. deva, ko ar šo 600 miligramu tablešu palīdzību nav iespējams saņemt. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Krka d.d. tabletes.

Devas pieaugušajiem, kas jau iepriekš ir lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)

Deva ir šāda:

- 600 miligrami Darunavir Krka d.d. (viena Darunavir Krka d.d. 600 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā..

VAI

- 800 miligrami Darunavir Krka d.d. (2 tabletes pa 400 miligramiem Darunavir Krka d.d. vai viena Darunavir Krka d.d. 800 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Krka d.d. 400 miligramu un 800 miligramu tabletes jālieto, tikai lai veidotu vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar savu ārstu.

Instrukcija pieaugušajiem

- Vienmēr ieņemiet Darunavir Krka d.d. kopā ar ritonavīru. Bez ritonavīra Darunavir Krka d.d. nevar pareizi darboties. Ieņemiet vienu 600 miligramu Darunavir Krka d.d. tableti no rīta kopā ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Ieņemiet vienu 600 miligramu Darunavir Krka d.d. tableti vakarā kopā ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet Darunavir Krka d.d. ēšanas laikā. Bez ēdiena Darunavir Krka d.d. nevar pareizi darboties. Nav svarīgi, kādu ēdienu izvēlaties.
- Norijiet tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.

Devas bērniem no 3 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri iepriekš nav lietojuši antiretrovīrālos līdzekļus (to noteiks bērna ārsts)

Ārsts noteiks atbilstošu vienu reizi dienā lietojamu devu, pamatojoties uz bērna ķermeņa masu (skatīt tabulu). Šī deva nedrīkst pārsniegt pieaugušajiem ieteicamo devu, kas ir 800 miligrami Darunavir Krka d.d. kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.

Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Krka d.d. tablešu bērnam jālieto.

Ķermeņa masa	Darunavīra deva ir	Viena ritonavīra ^a deva ir
No 15 līdz 30 kilogramiem	600 miligrami	100 miligrami
No 30 līdz 40 kilogramiem	675 miligrami	100 miligrami
Vairāk nekā 40 kilogrami	800 miligrami	100 miligrami

^a ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Deva bērniem no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuri jau ir lietojuši pretretrovīrusu līdzekļus (to noteiks Jūsu bērna ārsts)

Ārsts noteiks nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas (skatīt tabulu). Ārsts noteiks, vai bērnam atbilstoša ir zāļu lietošana vienu vai divas reizes dienā. Šī deva nedrīkst pārsniegt pieaugušajiem ieteicamo devu, kas ir 600 miligrami Darunavir Krka d.d. kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami Darunavir Krka d.d. kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Krka d.d. tablešu un cik ritonavīra (kapsulu, tablešu vai šķīduma) bērnam ir jālieto. Mazāka stipruma tabletes ir pieejamas, lai izveidotu atbilstošu devu.

Ārsts noteiks vai Darunavir Krka d.d. ir piemērotas Jūsu bērnam.

Lietošana divas reizes dienā

Ķermeņa masa	Viena deva ir
no 15 līdz 30 kilogramiem	375 miligrami darunavīra + 50 miligrami ritonavīra divas reizes dienā
no 30 līdz 40 kilogramiem	450 miligrami darunavīra + 60 miligrami ritonavīra divas reizes dienā
pārsniedz 40 kilogramus *	600 miligrami darunavīra + 100 miligrami ritonavīra divas reizes dienā

* Attiecībā uz bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārsts noteiks, vai iespējams lietot pa 800 mg Darunavir Krka d.d. vienu reizi dienā. Tas nav iespējams, lietojot šīs 600 mg tabletes. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Krka d.d. zāļu formas.

Lietošana vienu reizi dienā

Ķermeņa masa	Darunavīra deva ir	Viena ritonavīra ^a deva ir
No 15 līdz 30 kilogramiem	600 miligrami	100 miligrami
No 30 līdz 40 kilogramiem	675 miligrami	100 miligrami
Vairāk nekā 40 kilogrami	800 miligrami	100 miligrami

^a ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Norādījumi bērniem

Bērnam Darunavir Krka d.d. vienmēr jālieto kopā ar ritonavīru. Darunavir Krka d.d. nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.

Bērnam jālieto atbilstoša Darunavir Krka d.d. un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja Darunavir Krka d.d. ir parakstīts lietošanai divas reizes dienā, bērnam viena deva jālieto no rīta, otrā – vakarā. Jūsu bērna ārsts noteiks piemērotu lietošanas shēmu.

- Bērnam jālieto Darunavir Krka d.d. ēdienreizes laikā. Darunavir Krka d.d. nevar adekvāti iedarboties, ja to lieto tukšā dūšā. Pārtikas veidam nav nozīmes.
- Bērnam jānorij tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.

Ja esat lietojis Darunavir Krka d.d. vairāk, nekā noteikts

Nekavējoties griezieties pie sava ārsta, farmaceita vai medmāsas.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Krka d.d.

Ja to pamanāt **6 stundu laikā**, nekavējoties ieņemiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to kopā ar ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu ieņemiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Krka d.d. un ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana

Ja Jums **četrus stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Krka d.d. un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Krka d.d. un ritonavīra deva nav jāieņem, kamēr nav pienācis parastais nākamās devas lietošanas laiks.

Ja īsti nezināt, kā rīkoties, ja ir izlaista deva vai ir bijusi vemšana, sazinieties ar savu ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d. pirms konsultācijas ar savu ārstu

Pret HIV vīrstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka d.d.. Vispirms jautājiēt savam ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām

Ir aprakstīti aknu darbības traucējumi, kas reizēm var būt smagi. Pirms Jūs sākat lietot Darunavir Krka d.d., ārstam jāizdara asinsanalīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārsts biežāk izdarīs asins analīzes, jo Jums ir lielāka aknu darbības traucējumu attīstības iespējamība. Konsultējiēties ar ārstu par aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem. Tie var izpausties kā ādas un acu baltumu dzelte, tumšs (tējas krāsas) urīns, bālgani izkārnījumi, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums vai sāpīgums, sāpes un neapstikamas sajūtas labajā parībā.

Ādas izsitumi (biežāk, ja preparāts tiek lietots kombinācijā ar raltegravīru), nieze. Ādas izsitumi parasti ir viegli vai mēreni. Ādas izsitumi var būt arī reta un smaga stāvokļa simptoms. Tādēļ tad, ja Jums rodas izsitumi, ir svarīgi aprunāties ar ārstu. Jūsu ārsts ieteiks, kā jāārstē simptomi un vai ir jāpārtrauc lietot Darunavir Krka d.d..

Citas smagas blakusparādības bija diabēts (bieži) un aizkuņģa dziedzera iekaisums (retāk).

Ļoti biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- vemšana, slikta dūša, sāpes vai vēdera apjoma palielināšanās, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sāpes krūtīs, novirzes elektrokardiogrammā, ātra sirdsdarbība;
- samazināts vai patoloģisks ādas jutīgums, durstīšanas sajūta, uzmanības traucējumi, atmiņas zudums, līdzsvara traucējumi;
- elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums;

- kuņģa vai mutes iekaisums, grēmas, rīstīšanās, mutes sausums, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums, atraugas;
- nieru mazspēja, nierakmeņi, apgrūtināta urinēšana, bieža vai apjomīga urinēšana, dažkārt naktī;
- nātrene, smags ādas un citu audu (visbiežāk lūpu vai acu) pietūkums, ekzēma, pastiprināta; svīšana, svīšana naktī, matu izkrišana, pinnes, zvīņaina āda, nagu krāsošanās;
- muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai vājums, sāpes ekstremitātēs, osteoporoze;
- vairogdziedzeru darbības pavājināšanās. To var redzēt asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*,
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- reakcija, kas tiek saukta par DRESS [smagi izsitumi, iespējams, kopā ar drudzi, nespēku, sejas vai limfmezglu tūska, eozinofilu (leikocītu veids) skaita palielināšanās, ietekme uz aknām, nierēm vai plaušām];
- sirdslēkme, lēna sirdsdarbība, sirdsklauves;
- redzes traucējumi;
- drebuļi, patoloģiskas sajūtas;
- apjukuma vai dezorientācijas sajūta, noskaņojuma pārmaiņas, nemiers;
- ģībšana, epileptiski krampji, garšas sajūtas pārmaiņas vai zudums;
- čūlas mutē, asiņu vemšana, lūpu iekaisums, lūpu sausums, mēles aplikums;
- izdalījumi no deguna;
- ādas bojājumi, sausa āda;
- muskuļu vai locītavu stīvums, locītavu sāpes kopā ar iekaisumu vai bez tā;
- dažas asiņu vai to bioķīmisko parametru pārmaiņas. Tās ir redzamas asiņu un/vai urīna analīžu rezultātos. To Jums paskaidros ārsts. Piemērs – dažu veidu leikocītu skaita palielināšanās.

Dažas no nevēlamajām blakusparādībām ir tipiskas zālēm, ko izmanto HIV ārstēšanai Darunavir Krka d.d. grupā. Tās ir:

- sāpes muskuļos, nespēks vai vājums. Retos gadījumos muskuļu bojājumi var būt nopietni.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot Vaielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Darunavir Krka d.d.

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 3 mēneši.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiat farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Darunavir Krka d.d. satur

- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra apvalkotā tablete satur 600 mg darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, hidroksipropilceluloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, silicēta mikrokristāliskā celuloze (mikrokristāliskā celuloze, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds) un magnija stearāts (E470b) tabletes kodolā un poli(vinilspirts), makrogols, titāna dioksīds (E171), talka (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172) tabletes apvalkā.

Darunavir Krka d.d. ārējais izskats un iepakojums

Oranži brūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (tabletes) ar iegravētu S2 atzīmi vienā pusē. Tabletes izmēri: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. ir pieejams pudelēs pa 30 apvalkotajām tabletēm (1 pudele pa 30 apvalkotajām tabletēm), 60 apvalkotajām tabletēm (2 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm), 90 apvalkotajām tabletēm (3 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm) un pa 180 apvalkotajām tabletēm (6 pudeles pa 30 apvalkotajām tabletēm) kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

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. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

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