

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Krka 400 mg apvalkotās tabletes

Darunavir Krka 800 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Darunavir Krka 400 mg apvalkotās tabletes

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

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

Darunavir Krka 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  $\geq 100$  šūnas  $\times 10^6/l$ . 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 sāka 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. Tāpēc darunavīram var būt atšķirīgas kontrindikācijas un ieteikumi par vienlaikus lietotām zālēm atkarībā no tā, vai šīs vielas iedarbību pastiprina ar ritonavīru (skatīt 4.3, 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### Devas

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

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 sarurošas zāļu formas.

#### *ART nesaņēmuši pieauguši pacienti*

Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 800 mg vienu reizi dienā, lietojot kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā, kopā ar uzturu. Darunavīr Krka 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  $\geq 100$  šūnas  $\times 10^6/l$  (skatīt 4.1. apakšpunktu), zāles var lietot pa 800 mg vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ēšanas laikā. Darunavīr Krka 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 Darunavīr Krka 600 mg tablešu zāļu aprakstu.

\* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, 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.

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

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  $\geq 100$  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. Vienu reizi dienā lietojamo 800 mg devu shēmas veidošanai var lietot Darunavīr Krka 400 mg un 800 mg tabletes. Cita farmakokinētikas pastiprinātāja deva, kas lietojama bērniem līdz 12 gadu vecumam nav noteikta.
- Visiem citiem ART saņēmušiem pacientiem vai ja nav iespējama pārbaude attiecībā uz HIV-1 genotipu ieteicamā devu shēma ir aprakstīta Darunavīr Krka 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 ritonavīra vienreiz dienā lietojamās devas parastā lietošanas brīža ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas, pacientiem jāieteic ieņemt aizmirstā darunavīra un/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 balsfīts uz darunavīra eliminācijas pusperiodu 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 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 darunavīra/ritonavīra devas korekcija (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Darunavīrs Krka nav atļauts lietot bērniem

- līdz triju gadu vecumam (lietošanas drošuma dēļ, skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu) vai
- 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).

Ieteicamās devas bērniem skatīt Darunavīrs Krka 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 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,
- cisaprīds,
- dapoksetīns,
- domperidons,
- naloksegols,
- lurazidons, pimozīds, 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, avanafilis,
- simvastatīns, lovastatīns un lomitapīds (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- tikagrelors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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 antiretrovirālām 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  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -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  $\times 10^6/l$ , lietot darunavīru nav atļauts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kombinācijas ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPTS), kas neparedz  $\geq 2$  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).

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 virusoloģisku 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 epidermas 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 eozinofīlija, 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 aspartātaminotransferāžu/alanīnaminotransamināžu līmenis (AsAT/AlAT), jāapsver pastiprināta 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 pamatsaslimšanu, 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.

### *Hemofilijas pacienti*

No pacientiem ar A un B tipa hemofiliju, 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. Hemofilijas 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 oportunistiskās 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 augu 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 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).

Lietojot 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 (šaurš terapeitiskais indekss; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot 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, 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, 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 eteksilāta, digoksīna, statīnu un bosentāna) koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt mijiedarbības tabulu tālāk).

#### Zāles, ko var ietekmēt ar kobicistatu pastiprināts darunavīrs

Ieteikumi saistībā ar ritonavīra pastiprinātu darunavīru atbilst ieteikumiem saistībā ar kobicistata pastiprinātu darunavīru, kas attiecas uz CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteīna, OATP1B1 un OATP1B3 substrātiem (skatīt kontraindikācijas 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 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”).

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.

### 1. tabula: Mijiedarbība un ieteiktā deva, lietojot kombinācijā ar citām zālēm

Zāles pēc to terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus
<b>HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI</b>		
<i>Integrāzes ķēdes pārneses inhibitori</i>		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravīra C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētikas 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. Pastiprinātā 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 <sub>min</sub> NN didanozīna C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↔ darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Pastiprinātu darunavīru var lietot vienlaikus ar didanozīnu, devu nepielāgojot. Didanozīns jālieto tukšā dūšā, tādēļ tas jālieto 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc pastiprinātā darunavīra lietošanas kopā ar uzturu.
Tenofovīra disoproksils 245 mg vienu reizi dienā	tenofovīra AUC ↑ 22% tenofovīra C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovīra C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavīra AUC ↑ 21% #darunavīra C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavīra C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑tenofovīra ↑ izraisa ietekme uz MDR-1 transportu nieru kanāliņos)	Lietojot pastiprinātu darunavīru vienlaikus ar tenofovīra disoproksilu, 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 disoproksila 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	Pastiprinātu darunavīru var lietot vienlaikus ar šiem NRTI, devu nepielāgojot. Darunavīrs, lietots vienlaikus ar kobicistatu, samazina kreatinīna klīrensu. Skatiet 4.4. apakšpunktu, ja kreatinīna klīrensu izmanto

	mijiedarbība, lietojot šos līdzekļus vienlaikus ar pastiprināto darunavīru	emtricitabīna vai lamivudīna devas pielāgošanai.
<b><i>Nenukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i></b>		
Efavirens 600 mg reizi dienā	efavirensa AUC ↑ 21% efavirensa C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirensa C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavīra AUC ↓ 13% #darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavīra C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> . 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 <sub>min</sub> ↓ 49% etravirīna C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C <sub>min</sub> ↔ darunavīra C <sub>max</sub> ↔	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 <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapīna C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirīna C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Pastiprinātu darunavīru un rilpivirīnu var lietot, devu nepielāgojot.
<b><i>HIV proteāzes inhibitori (PI) –nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†</i></b>		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavīra C <sub>max</sub> ↓ 11% # darunavīra AUC ↔ # darunavīra C <sub>min</sub> ↔ # darunavīra C <sub>max</sub> ↔ Atazanavīrs: salīdzinot atazanavīru/ritonavīru pa 300/100 mg vienu reizi dienā un 300 mg atazanavīra	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina,

	<p>vienu reizi dienā kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā.</p> <p>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</p>	<p>vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).</p>
<p>Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā</p>	<p>indinavīra AUC ↑ 23% indinavīra C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavīra C<sub>max</sub> ↔ #darunavīra AUC ↑ 24% #darunavīra C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavīra C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā.</p> <p>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.</p>	<p>Lietojojot 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.</p> <p>Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).</p>
<p>Sahinavīrs 1000 mg divas reizes dienā</p>	<p># darunavīra AUC ↓ 26% # darunavīra C<sub>min</sub> ↓ 42% # darunavīra C<sub>max</sub> ↓ 17% sahinavīra AUC ↓ 6% sahinavīra C<sub>min</sub> ↓ 18% sahinavīra C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā.</p> <p>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</p>	<p>Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru.</p> <p>Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).</p>
<p><b><i>HIV proteāzes inhibitori (PI) –lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†</i></b></p>		
<p>Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā</p>	<p>lopinavīra AUC ↑ 9% lopinavīra C<sub>min</sub> ↑ 23% lopinavīra C<sub>max</sub> ↓ 2% darunavīra AUC ↓ 38%‡ darunavīra C<sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunavīra C<sub>max</sub> ↓ 21%‡</p>	<p>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).</p>
<p>Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133,3 mg divas reizes dienā</p>	<p>lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C<sub>min</sub> ↑ 13% lopinavīra C<sub>max</sub> ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra C<sub>min</sub> ↓ 55% darunavīra C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p>‡ pamatojoties uz vērtībām, kas nav normalizētas pēc devas</p>	
<p><b>CCR5 ANTAGONISTS</b></p>		

Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka C <sub>min</sub> NN maraviroka C <sub>max</sub> ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
<b><i>α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI</i></b>		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka darunavīrs palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un alfuzosīna vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b><i>ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS</i></b>		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc pastiprinātais darunavīrs to varētu inhibēt.	Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un monitorēt ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risku.
<b><i>PRETSTENOKARDIJAS/ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI</i></b>		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons Amiodarons Bepidils Dronedarons Ivabradīns Hinidīns Ranolazīns	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs varētu paaugstināt šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot pastiprināto darunavīru kopā ar šiem antiaritmiskajiem līdzekļiem, ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju. Pastiprināto darunavīra un amiodarona, bepidila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns 0,4 mg viena reizes deva	digoksīna AUC ↑ 61% digoksīna C <sub>min</sub> NN digoksīna C <sub>max</sub> ↑ 29% (digoksīna ↑ izraisa iespējama P-gp inhibīcija)	Digoksīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tādēļ tad, ja pacients vienlaikus lieto pastiprināto darunavīra 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.
<b><i>ANTIBIOTIKAS</i></b>		
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicīna C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavīra AUC ↓ 13% # darunavīra C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavīra C <sub>max</sub> ↓ 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 pacienti ar nieru darbības traucējumiem atrodama klaritromicīna zāļu aprakstā.
<b><i>ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI</i></b>		

Apiksbāns Rivaroksabāns	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antikoagulantu koncentrācija. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un iekšķīgi lietojamu tiešo antikoagulantu (ILTA), kurus metabolizē CYP3A4 un transportē P-gp, vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo tas var palielināt asiņošanas risku.
Dabigatrāna eteksilāts Edoksabāns	dabigatrāna eteksilāts (150 mg): <u>darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg viena deva:</u> dabigatrāna AUC ↑ 72% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā:</u> dabigatrāna AUC ↑ 18% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 22%  <u>darunavīrs/kobicistats 800/150 mg viena deva:</u> dabigatrāna AUC ↑ 164% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā:</u> dabigatrāna AUC ↑ 88% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 99%	Darunavīrs/ritonavīrs: jāapsver klīniskā uzraudzība ILTA lietošanas laikā un/vai tā devas samazināšana, ja ILTA, kuru transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilātu un edoksabānu, lieto vienlaicīgi ar darunavīru/rtv.  Darunavīrs/kobicistats: nepieciešama klīniskā uzraudzība ILTA lietošanas laikā un tā devas samazināšana, ja ILTA, kuru transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilātu un edoksabānu, lieto vienlaicīgi ar darunavīru/cobi.
Tikagrelors	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, pastiprinātā darunavīra un tikagrelora vienlaicīgas lietošanas gadījumā var palielināties tikagrelora koncentrācijas (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija).	Pastiprinātā darunavīra un 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.
<b>ANTI-KONVULSANTI</b>		
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 200 mg divas reizes dienā	karbamazepīna AUC ↑ 45% karbamazepīna C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepīna C <sub>max</sub> ↑ 43%	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Ja darunavīrs/ritonavīrs jālieto

	darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavīra C <sub>max</sub> ↔	vienlaikus ar karbamazepīnu, pacientiem jāuzrauga iespējamo ar karbamazepīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās. Jāuzrauga karbamazepīna koncentrācija, un tā deva jāitirē, līdz panākta adekvāta reakcija. Pamatojoties uz analīzes rezultātiem, karbamazepīna deva darunavīra/ritonavīra lietošanas gadījumā var būt jāmazina par 25% līdz 50%. Karbamazepīna un kopā ar kobicistatu lietota darunavīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klonazepāms	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana ar klonazepāmu var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un klonazepāma vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība.
<b>ANTIDEPRESANTI</b>		
Paroksetīns 20 mg vienu reizi dienā  Sertralīns 50 mg vienu reizi dienā  Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons	paroksetīna AUC ↓ 39% paroksetīna C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetīna C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C <sub>min</sub> ↔ #darunavīra C <sub>max</sub> ↔ sertralīna AUC ↓ 49% sertralīna C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralīna C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavīra C <sub>max</sub> ↔  Atšķirībā no datiem par darunavīru/ritonavīru, darunavīrs/kobicistats var paaugstināt šo antidepresantu koncentrāciju plazmā (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija).  Pastiprinātā darunavīra un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antidepresanta koncentrācija plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Ja vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru 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 sākta pastiprinātā darunavīra terapija.  Pastiprinātā darunavīra un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.
<b>PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI</b>		
Metformīns	Pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, kopā ar kobicistatu lietots darunavīrs varētu paaugstināt metformīna koncentrāciju plazmā. (MATE1 inhibīcija)	Pacientus, kuri lieto darunavīru kopā ar kobicistatu, ieteicams rūpīgi novērot, un viņiem ieteicams pielāgot metformīna devu. (Tas neattiecas uz darunavīru kopā ar ritonavīru)
<b>PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI</b>		



Domperidons	Nav pēfīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Vorikonazols	Nav pēfīta. 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 iespējamā riska vērtējums.
Flukonazols Izavukonazols Itrakonazols Posakonazols  Klotrimazols	Nav pēfīta. Pastiprinātais darunavīrs var paaugstināt pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā, un posakonazols, izavukonazols, itrakonazols vai flukonazols var paaugstināt darunavīra koncentrāciju. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)  Nav pēfīta. Klotrimazola sistēmiska lietošana vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru var paaugstināt darunavīra un/vai klotrimazola koncentrāciju plazmā. darunavīra AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Ja nepieciešama lietošana vienlaicīgi ar klotrimazolu, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
<b>ZĀLES PRET PODAGRU</b>		
Kolhicīns	Nav pēfīta. 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).
<b>ZĀLES PRET MALĀRIJU</b>		
Artemeters/Lumefantrīns 80/480 mg, 6 devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	artemetera AUC ↓ 16% artemetera C <sub>min</sub> ↔ artemetera C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemizinīna AUC ↓ 18% dihidroartemizinīna C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemizinīna C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrīna AUC ↑ 175% lumefantrīna C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrīna C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Pastiprinātā darunavīra un artemetera/lumefantrīna kombināciju var lietot, nepielāgojot devu; taču, ievērojot lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanos, kombinācijas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.
<b>LĪDZEKĻI PRET MIKOBKTĒRIJĀM</b>		

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 un pastiprinātā darunavīra kombinācija nav ieteicama. Rifampicīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutinā 150 mg katru otro dienu	rifabutinā AUC** ↑ 55% rifabutinā C <sub>min</sub> ** ↑ NN rifabutinā C <sub>max</sub> ** ↔ darunavīra AUC ↑ 53% darunavīra C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavīra C <sub>max</sub> ↑ 39% ** rifabutinā aktīvo formu (pirmzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summa  Mijiedarbības pētījums liecināja par salīdzināmu rifabutinā 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-dezacetilrifabutinā dienas devas iedarbība palielinājās aptuveni 10 reizes. Bez tam rifabutinā aktīvo formu (priekšzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summas AUC palielinājās 1,6 reizes, bet C <sub>max</sub> bija salīdzināms. Nav datu par salīdzinājumu ar references devu pa 150 mg vienu reizi dienā.  (Rifabutinā ir CYP3A inducētājs un substrāts.) Tika novērota darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja darunavīrs, ko lietoja vienlaikus ar 100 mg ritonavīra, tika lietots vienlaikus ar rifabutinā [pa 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās)].	Pacientiem, kas lieto zāles kombinācijā ar darunavīru, ko lieto kopā ar ritonavīru, kombinēto preparātu, rifabutinā deva jāsamazina par 75% parastās devas 300 mg dienā [t.i. 150 mg rifabutinā katru otro dienu (reizi divās dienās)] un jāpastiprina ar rifabutinā lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība. Ja rodas problēmas ar lietošanas drošību, jāapsver nākamā rifabutinā dozēšanas intervāla palielināšana un/vai rifabutinā 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 rifabutinā 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 rifabutinā devas, nevis 300 mg dienā.  Darunavīrs, ko lieto kopā ar kobicistatu, un rifabutinā vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI</b>		
Dazatinibs 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

Everolims Irinotekāns		pastiprināto darunavīru, jāievēro piesardzība.  Everolima vai irinotekāna un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI</b>		
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 Risiperidons 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).
<b>β-BLOKATORI</b>		
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.
<b>KALCIJA KANĀLU BLOKATORI</b>		
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.
<b>KORTIKOSTEROĪDI</b>		
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	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.

	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 pastiprināto darunavīru, radot pazeminātu kortizola koncentrāciju serumā.	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 inducēšana)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar pastiprināto darunavīru lietojams piesardzīgi.
<b>ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
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.
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)</b>		
<b>NS3-4A proteāzes inhibitori</b>		
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.
<b>AUGU VALSTS LĪDZEKĻI</b>		
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.
<b>HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI</b>		
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 rabdomiolīzi. 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 <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 reizes atorvastatīna C <sub>max</sub> ↑ ≈2 reizes # darunavīrs/ritonavīrs  atorvastatīna AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatīna C <sub>min</sub> NN <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> ar darunavīru/kobicistatu 800/150 mg	Ja vēlama atorvastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar atorvastatīna devu 10 mg reizi dienā. Atorvastatīna deva pakāpeniski jāpalielina, līdz tiek panākta vēlamā klīniskā reakcija
Pravastatīns 40 mg viena deva	pravastatīna AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatīna C <sub>min</sub> NN pravastatīna C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> 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% <sup>  </sup> rosuvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> pamatojoties uz publicētajiem datiem par darunavīru/ritonavīru  rosuvastatīna AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatīna C <sub>min</sub> NN <sup>§</sup> <sup>§</sup> 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.
<b>CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI</b>		
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).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C <sub>min</sub> ↔ # darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar H <sub>2</sub> -receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.
<b>IMŪNSUPRESANTI</b>		
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.
<b>INHALĒJAMIE BETA AGONISTI</b>		
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.
<b>NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA</b>		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu reizi dienā	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 24% darunavīrs/kobicistats turpretim var paaugstināt metadona koncentrāciju plazmā (skatīt kobicistata zāļu aprakstu).	Sākot lietot metadonu vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, nav 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 <sub>min</sub> ↔ buprenorfīna C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfīna C <sub>max</sub> ↑ 36% naloksona AUC ↔ naloksona C <sub>min</sub> ND naloksona C <sub>max</sub> ↔	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 toksicitātes 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.
<b>ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
Drospirenons Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg reizi dienā)	drospirenona AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> drospirenona C <sub>min</sub> NN <sup>ε</sup> drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> etinilestradiola AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> etinilestradiola C <sub>min</sub> NN <sup>ε</sup> etinilestradiola C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> 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% <sup>β</sup> etinilestradiola C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiola C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> 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.
<b>OPIOĪDU ANTAGONISTI</b>		
Naloksegols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
<b>5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI</b>		
Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Avanafils Sildenafilis	Mijiedarbības pētījumā# pēc 100 mg sildenafilīa vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafilīa vienas devas lietošanas	Avanafila un pastiprinātā darunavīra kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tadalafils Vardenafils	vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafilīta sistēmisko iedarbību.	Citi PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar pastiprināto darunavīru jālieto piesardzīgi. Ja pastiprinātais darunavīrs jālieto vienlaikus ar sildenafilītu, vardenafīlu vai tadalafīlu, ieteicams lietot sildenafilīta reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundās, vardenafīla reizes devu, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundās vai tadalafīla reizes devu, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās.
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafilīts Tadalafils	Nav pētīta. Vienlaicīga sildenafilīta vai tadalafīla lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt sildenafilīta vai tadalafīla koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafilīta deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafilīta lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģīboņa) iespēja. Tādēļ pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar sildenafilītu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafīla lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana nav ieteicama.
<b>PROTONSŪKŅA INHIBITORI</b>		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	#darunavīra AUC ↔ #darunavīra C <sub>min</sub> ↔ #darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
<b>SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI</b>		
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 parenterāli midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīru, var būtiski paaugstināties šī benzodiazepīna koncentrācija. Dati par parenterāli 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 sedatīvo/ miega līdzekļa devu.  Ja parenterāli 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 perorāli midazolāma vienlaicīga

		lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA</b>		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
<b>UROLOĢISKĀS ZĀLES</b>		
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 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 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 tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/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 pēcnācējiem.

Sievietes, kurām zīdīšanas laikā jālieto Darunavir Krka, jāinformē, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdāinim iespējamas nevēlamās blakusparādības.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

##### 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=313 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 ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **2. tabula: Darunavīra/ritonavīra lietošanas laikā novērotās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā**

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, 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 glutamiltransferāzes līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi un niezoši izsitumi), nieze
retāk	angioedēma, ģeneralizēti izsitumi, alergisks dermatīts, nātrene, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, alopecija, pinnes, sausa āda, nagu pigmentācija
reti	DRESS, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, dermatīts, seborejisks dermatīts, ādas bojājumi, kserodermija
nav zināms	toksiskā epidermas nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artralģija, sāpes ekstremitātēs, osteoporoze, paaugstināts kreatīninfosfokināzes 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
reti	kristālu nefropātija <sup>§</sup>
<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
------	--

§ nevēlamā blakusparādība, kas novērota pēcreģistrācijas periodā. Saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstu (2. redakcija, 2009. gada septembris), nevēlamās blakusparādības biežums pēcreģistrācijas periodā tika noteikts, izmantojot "3 likumu".

### 3. tabula: Pieaugušiem pacientiem novērotās darunavīra/kobicistata izraisītās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Biežuma grupa	
<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 eozinofilija 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>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
reti	kristālu nefropātija*§
<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.

§ nevēlamā blakusparādība, kas novērota pēcreģistrācijas periodā. Saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstu (2. redakcija, 2009. gada septembris), nevēlamās blakusparādības biežums pēcreģistrācijas periodā tika noteikts, izmantojot "3 likumu".

### 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 antiretrovirāliem 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*

Preretrovīrusu 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).

### Pediatriiskā 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 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 pediatriks 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 pediatriem 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 kobicistata vai ritonavīra mazas devas kombināciju ir ierobežota. Veselīgiem 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> rādītājiem robežās no < 0,1 līdz 4,3 nM.

Šie EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub>(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.

#### **4. tabula: Pētījumu *ARTEMIS*, *ODIN* un *TITAN* rezultāti HIV-1 proteāzes mutāciju attīstībā un jutības pret PI zudums viroloģiskas neveiksmes gadījumos**

	<i>ARTEMIS</i> 192. nedēļa	<i>ODIN</i> 48. nedēļa		<i>TITAN</i> 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 <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> 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

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

<sup>b</sup> *IAS-USA* saraksti

### Krustotā rezistence

Darunavīra FC bija mazāk kā 10 90% no 3309 klīniskajiem izolātiem, kas rezistenti pret amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nefinavīru, 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

Farmakokinētiskā pastiprinātāja darunavīra farmakokinētiku pastiprinošā iedarbība vērtēta 1. fāzes pētījumā veselām pētāmām personām, kas saņēma 800 mg darunavīra ar ritonavīru pa 100 mg vai ar farmakokinētisko pastiprinātāju vienu reizi dienā. Darunavīra līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas citu raksturlielumi bija līdzīgi, pastiprinot ar ritonavīru.

### Pieaugušie pacienti

*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 antiretrovīrālu 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.

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

**5. tabula: Pētījuma *ARTEMIS* 48. un 96. nedēļā veiktās efektivitātes analīzes dati**

ARTEMIS						
	48. nedēļa <sup>a</sup>			96. nedēļa <sup>b</sup>		
<i>Rezultāti</i>	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 <sup>c</sup> Visi pacienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Pirms terapijas HIV-RNS < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Pirms terapijas HIV-RNS ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
vidējās CD4+ cell šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Datus pamato 48. nedēļā veiktās analīzes

<sup>b</sup> Datus pamato 96. nedēļā veiktās analīzes

<sup>c</sup> Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

<sup>d</sup> Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

<sup>e</sup> 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  $\geq 2$  NRTI.

#### 6. tabula: Pētījuma ODIN efektivitātes dati

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 <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
HIV-1 RNS pirms pētījuma sākuma (kopijas/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+ šūnu skaits pirms pētījuma sākuma ( $\times 10^6/l$ )			
$\geq 100$	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 <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš pētījuma ( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

<sup>b</sup> Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

<sup>c</sup> Celmi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF un CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Vidējās atšķirības

<sup>e</sup> 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  $\times 10^6/l$ , 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.

## Pediatriiski pacienti

*ART nesaņēmuši pediatriiski 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 log<sub>10</sub> salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

### **7. tabula: Pētījuma DIONE efektivitātes dati**

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

<sup>a</sup> Pieņemumi saskaņā ar TLOVR algoritmu.

<sup>b</sup> 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.

Informāciju par pārējiem klīnisko pētījumu rezultātiem, kas iegūti par ART jau saņēmušiem pieaugušajiem, skatīt Darunavir Krka 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  $\alpha 1$ -skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas  $\alpha 1$ -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  $\alpha_1$ -skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izkļiedes 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.  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās  $^{14}\text{C}$ -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

#### *Pediātriskā populācija*

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, to divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, 74 terapiju saņēmušiem pediātriskiem 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 pediātriskiem 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  $\geq 100$  šūnām  $\times 10^6/l$  (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  $\geq 65$  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 <sup>14</sup>C-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 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 veseliem 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,

nesaistītā (t.i. aktīvā) darunavīra farmakokinētiskie parametri bija mazāk samazināti grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

**8. tabula: 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) <sup>a</sup>	Grūtniecības trešais trimestris (n=12)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	38 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

**9. tabula: 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 <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	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<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> un C<sub>min</sub> vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 28%, 26% un 26% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> un C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 33%, 31% un 30% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> vērtības vienam pētījuma dalībniekam bija par attiecīgi 49%, 56% un 92% mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> vērtības bija par attiecīgi 37%, 50% un 89% mazākas nekā pēcdzemdībām. Būtiski samazinājās arī nesaistītā zāļvielas frakcija, tostarp C<sub>min</sub> 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).

**10. tabula: 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 <sub>max</sub> , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199

AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C <sub>min</sub> , 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 vajāka par optimālo. Grūtniecības otrajā trimestrī kobicistata C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> bija par attiecīgi 50%, 63% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām. Grūtniecības trešajā trimestrī kobicistata C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> 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 salīņu 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 māītei. 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 prenatalo un postnatalo 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 māītes 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 izraisa 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 mikro kodolu testos *in vivo* pelēm.

## **6. FARMACEITISKĀ 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) – *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 pirmai 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/1/17/1249/001  
60 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/002  
90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/003  
180 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/004

*800 mg apvalkotās tabletes*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/009  
90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/010

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

- HIV-1 infekcijas ārstēšanai antiretrovirālu 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 sākta 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 antiretrovirāliem līdzekļiem. Tāpēc pirms terapijas uzsākšanas ar darunavīru jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Darunavir Krka 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 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 400 mg un 800 mg tablešu zāļu aprakstā.

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

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

## **1. tabula Ieteicamā deva iepriekš neārstētiem pediatriiskiem pacientiem (3 līdz 17 gadi), lietojot darunavīru un ritonavīru<sup>a</sup>**

<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Devā (vienu reizi dienā ēdienreizes laikā)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg darunavīrs/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā
≥ 40 kg	800 mg darunavīra/100 mg ritonavīra vienu reizi dienā

<sup>a</sup> ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

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

Parasti darunavīra kombinācijā ar ritonavīru ieteicams lietot divas reizes dienā ēdienreīžu 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 10<sup>6</sup>/l, var izmantot shēmu, kad darunavīru kopā ar ritonavīru lieto vienu reizi dienā ēdienreīžu laikā.

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

Pediatriiskiem 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).

## **2. tabula: Ieteicamās darunavīra un ritonavīra devas terapiju lietojušiem pediatriiskiem pacientiem (no 3 līdz 17 gadiem)<sup>a</sup>**

<b>Ķermeņa masa (kg)</b>	<b>Devā (vienu reizi dienā ēdienreizes laikā)</b>	<b>Devā (divas reizes dienā ēdienreīžu laikā)</b>
≥ 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

<sup>a</sup> ar ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

Pediatriiskiem pacientiem, kuriem iepriekš ir izmantota ART, ieteicams noteikt HIV genotipu. Tomēr, ja HIV genotipa noteikšana nav iespējama, pediatriiskajiem 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 un 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).

#### *Pediātriskā 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. 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).

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

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

Lietošana vienlaikus ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem (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,
- cisaprīds,
- dapoksetīns,
- domperidons,
- naloksegols,
- lurazidons, pimozīds, 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, avanafilis,
- simvastatīns, lovastatīns un lomitapīds (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- tikagrelors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -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  $\times 10^6/l$ , lietot darunavīru nav atļauts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kombinācijas ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPTS), kas neparedz  $\geq 2$  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 epidermas 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, 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 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 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 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*

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 atsaucē 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 oportunistiskās 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 darunavīra 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 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 klīrens 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, 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 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.

### **3. tabula Mijiedarbība un ieteiktā deva, lietojot kombinācijā ar citām zālēm**

Zāles pēc to terapeitiskās grupas	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)	Ieteikumi par lietošanu vienlaikus
<b>HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI</b>		
<b>Integrāzes ķēdes pārnese inhibitori</b>		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravīra C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētikas 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.
<b>Nukleo(z)tīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</b>		
Didanozīns 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↓ 9% didanozīna C <sub>min</sub> ND didanozīna C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↔ darunavīra C <sub>max</sub> ↔	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 <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovīra C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavīra AUC ↑ 21% #darunavīra C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavīra C <sub>max</sub> ↑ 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 darunavīra 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.
<b>Nenukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</b>		
Efavirens 600 mg reizi dienā	efavirensa AUC ↑ 21% efavirensa C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirensa C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavīra AUC ↓ 13% #darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavīra C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> . 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 <sub>min</sub> ↓ 49% etravirīna C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C <sub>min</sub> ↔ darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Darunavīra kombināciju ar mazas devas ritonavīru un 200 mg etravirīna divas reizes dienā var lietot, devu nepielāgojot.
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā	nevirapīna AUC ↑ 27% nevirapīna C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapīna C <sub>max</sub> ↑ 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 <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirīna C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar rilpivirīnu, devu nepielāgojot.
<b>HIV proteāzes inhibitori (PI) –nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†</b>		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C <sub>min</sub> ↑ 52%	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot

	<p>atazanavīra C<sub>max</sub> ↓ 11%</p> <p># darunavīra AUC ↔</p> <p># darunavīra C<sub>min</sub> ↔</p> <p># darunavīra C<sub>max</sub> ↔</p> <p>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.</p> <p>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</p>	vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot.
Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā	<p>indinavīr AUC ↑ 23%</p> <p>indinavīr C<sub>min</sub> ↑ 125%</p> <p>indinavīr C<sub>max</sub> ↔</p> <p># darunavīr AUC ↑ 24%</p> <p># darunavīr C<sub>min</sub> ↑ 44%</p> <p># darunavīr C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā.</p> <p>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.</p>	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	<p># darunavīra AUC ↓ 26%</p> <p># darunavīra C<sub>min</sub> ↓ 42%</p> <p># darunavīra C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>sahinavīra AUC ↓ 6%</p> <p>sahinavīra C<sub>min</sub> ↓ 18%</p> <p>sahinavīra C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā.</p> <p>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</p>	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru.
<b><i>HIV proteāzes inhibitori (PI) –lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†</i></b>		
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā	<p>lopinavīra AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavīra C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>lopinavīra C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>darunavīra AUC ↓ 38%‡</p> <p>darunavīra C<sub>min</sub> ↓ 51%‡</p> <p>darunavīra C<sub>max</sub> ↓ 21%‡</p>	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 kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).
Lopinavīrs/ritonavīrs	<p>lopinavīra AUC ↔</p> <p>lopinavīra C<sub>min</sub> ↑ 13%</p>	

533/133,3 mg divas reizes dienā	lopinavīra Cmax ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra Cmin ↓ 55% darunavīra Cmax ↓ 21% ‡ pamatojoties uz vērtībām, kas nav normalizētas pēc devas	
<b>CCR5 ANTAGONISTS</b>		
Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka Cmin NN maraviroka Cmax ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
<b>α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
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).
<b>ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS</b>		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc darunavīrs, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, to varētu inhibēt.	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un monitorēt ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risku.
<b>PRETSTENOKARDIJAS/ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI</b>		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons  Amiodarons Bepridils 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 Cmin NN digoksīna Cmax ↑ 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 vēlamā klīniskā iedarbība, un vienlaikus jāvērtē pacienta vispārējais klīniskais stāvoklis.
<b>ANTIBIOTIKAS</b>		

Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromicīna C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavīra AUC ↓ 13% # darunavīra C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavīra C <sub>max</sub> ↓ 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 darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, jāievēro piesardzība.  Ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jāizlasa klaritromicīna zāļu apraksts, lai noteiktu ieteicamo devu.
<b>ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI</b>		
Apiksabāns Rivaroksabāns	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra un šo antikoagulantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antikoagulantu koncentrācija. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Pastiprināta darunavīra un iekšķīgi lietojamu tiešo antikoagulantu (ILTA), kurus metabolizē CYP3A4 un transportē P-gp, vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo tas var palielināt asiņošanas risku.
Dabigatrāna eteksilāts Edoksabāns	dabigatrāna eteksilāts (150 mg): <u>darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg viena deva:</u> dabigatrāna AUC ↑ 72% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā:</u> dabigatrāna AUC ↑ 18% dabigatrāna C <sub>max</sub> ↑ 22%	Darunavīrs/ritonavīrs: jāapsver klīniskā uzraudzība ILTA lietošanas laikā un/vai tā devas samazināšana, ja ILTA, kuru transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilātu un edoksabānu, lieto vienlaicīgi ar darunavīru/rtv.
Tikagrelors	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, pastiprinātā darunavīra un tikagrelora vienlaicīgas lietošanas gadījumā var palielināties tikagrelora koncentrācijas (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija).	Pastiprinātā darunavīra un tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (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 darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, var mainīties.	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar varfarīnu, ieteicams kontrolēt INR.
<b>ANTIKNVULSANTI</b>		
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 <sub>min</sub> ↑ 54%	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Ja

	<p>karbamazepīna Cmax ↑ 43%</p> <p>darunavīra AUC ↔</p> <p>darunavīra Cmin ↓ 15%</p> <p>darunavīra Cmax ↔</p>	<p>darunavīrs/ritonavīrs jālieto vienlaikus ar karbamazepīnu, pacientiem jāuzrauga iespējamo ar karbamazepīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās. Jāuzrauga karbamazepīna koncentrācija, un tā deva jāitirē, līdz panākta adekvāta reakcija. Pamatojoties uz analīzes rezultātiem, karbamazepīna deva darunavīra/ritonavīra lietošanas gadījumā var būt jāmazina par 25% līdz 50%.</p>
Klonazepāms	<p>Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana ar klonazepāmu var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija)</p>	<p>Lietojot pastiprinātu darunavīru vienlaicīgi ar klonazepāmu, ieteicama klīniska uzraudzība.</p>
<b>ANTIDEPRESANTI</b>		
<p>Paroksetīns 20 mg vienu reizi dienā</p> <p>Sertralīns 50 mg vienu reizi dienā</p> <p>Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons</p>	<p>paroksetīna AUC ↓ 39%</p> <p>paroksetīna Cmin ↓ 37%</p> <p>paroksetīna Cmax ↓ 36%</p> <p>#darunavīra AUC ↔</p> <p>#darunavīra Cmin ↔</p> <p>#darunavīra Cmax ↔</p> <p>sertralīna AUC ↓ 49%</p> <p>sertralīna Cmin ↓ 49%</p> <p>sertralīna Cmax ↓ 44%</p> <p>#darunavīra AUC ↔</p> <p>#darunavīra Cmin ↓ 6%</p> <p>#darunavīra Cmax ↔</p> <p>Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antidepresanta koncentrācija plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)</p>	<p>Ja vienlaicīgi ar darunavīru 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.</p> <p>Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.</p>
<b>PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI</b>		
Domperidons	Nav pētīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Vorikonazols	Nav pētīta. Ritonavīrs var mazināt vorikonazola koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Vorikonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar Darunavir Krka un ritonavīra mazas devas kombināciju, ja vien to neattaisno sagaidāmā ieguvuma un iespējamā riska vērtējums.

Flukonazols, Izavukonazols Itrakonazols Posakonazols	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)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
Klotrimazols	Nav pētīta. Klotrimazola sistēmiska lietošana vienlaicīgi ar darunavīru un mazu devu ritonavīra var paaugstināt darunavīra un/vai klotrimazola koncentrāciju plazmā. darunavīra AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	
<b>ZĀLES PRET PODAGRU</b>		
Kolhicīns	Nav pētīta. Vienlaicīga kolhicīna un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var pastiprināt kolhicīna iedarbību. (CYP3A un/ vai P-gp inhibīcija)	Ja pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību nepieciešama ārstēšana 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 darunavīrs kopā ar mazu ritonavīra devu ir kontrindicēts (skatīt 4.3. un 4.4 apakšpunktu).
<b>ZĀLES PRET MALĀRIJU</b>		
Artemeters/lumefantrīns 80/480 mg, 6 devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	artemetera AUC ↓ 16% artemetera C <sub>min</sub> ↔ artemetera C <sub>max</sub> ↓ 18% dihidroartemizinīna AUC ↓ 18% dihidroartemizinīna C <sub>min</sub> ↔ dihidroartemizinīna C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrīna AUC ↑ 175% lumefantrīna C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrīna C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavīra AUC ↔ darunavīra C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Darunavīra un artemetera/lumefantrīna kombināciju var lietot, nepielāgojot devu; taču, ievērojot lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanos, kombinācijas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.
<b>LĪDZEKĻI PRET MIKOBĀKTĒRIJĀM</b>		
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 <sub>min</sub> ** ↑ NN rifabutīna C <sub>max</sub> ** ↔ darunavīra AUC ↑ 53%	Pacientiem, kas lieto kombinēto preparātu, rifabutīna deva jāsamazina par 75% parastās devas 300 mg dienā

	<p>darunavīra <math>C_{min}</math> ↑ 68%  darunavīra <math>C_{max}</math> ↑ 39%  ** rifabufīna aktīvo formu (pirmzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summa</p> <p>Mijiedarbības pētījums liecināja par salīdzināmu rifabufīna 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-dezacetilrifabufīna dienas devas iedarbība palielinājās aptuveni 10 reizes. Bez tam rifabufīna aktīvo formu (priekšzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summas AUC palielinājās 1,6 reizes, bet <math>C_{max}</math> bija salīdzināms.</p> <p>Nav datu par salīdzinājumu ar references devu pa 150 mg vienu reizi dienā.</p> <p>(Rifabufīns ir CYP3A inducētājs un substrāts.) Tika novērota darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja darunavīrs, ko lietoja vienlaikus ar 100 mg ritonavīra, tika lietots vienlaikus ar rifabufīnu (pa 150 mg reizi divās dienās).</p>	<p>(t.i. 150 mg rifabufīna katru otro dienu (reizi divās dienās) un jāpastiprina ar rifabufīna lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja darunavīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Ja rodas problēmas ar lietošanas drošību, jāapsver nākamā rifabufīna dozēšanas intervāla palielināšana un/vai rifabufīna 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 rifabufīna klātbūtnē nav noteikti nepieciešama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana.</p> <p>Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem modeļiem, šāds devas samazinājums, proti, par 75%, piemērojams arī tad, ja pacienti saņem citādas rifabufīna devas, nevis 300 mg dienā.</p>
<b>PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI</b>		
<p>Dazatinibs  Nilotinibs  Vinblastīns  Vinkristīns</p> <p>Everolims  Irinotekāns</p>	<p>Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo pretaudzēju zāļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)</p>	<p>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.</p> <p>Kombinējot kādu no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, jāievēro piesardzība.</p> <p>Everolima vai irinotekāna un darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana nav ieteicama.</p>
<b>ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI</b>		
<p>Kvetiapīns</p>	<p>Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija).</p>	<p>Darunavīra un nelielu ritonavīra devu kombinācijas un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte.</p> <p>Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>



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.  Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un lurazidona, pimozīda vai sertindola vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b><i>β-BLOKATORI</i></b>		
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.
<b><i>KALCIJA KANĀLU BLOKATORI</i></b>		
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.
<b><i>KORTIKOSTEROĪDI</i></b>		
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 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 ilgstošam periodam.
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Deksametazons var mazināt darunavīra koncentrāciju plazmā. (CYP3A inducēšana)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju lietojams piesardzīgi.
<b><i>ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI</i></b>		

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.
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)</b>		
<b>NS3-4A proteāzes inhibitori</b>		
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.
<b>AUGU VALSTS LĪDZEKĻI</b>		
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.
<b>HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI</b>		
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 rābdomiolīzi. 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 <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 reizes atorvastatīna C <sub>max</sub> ↑ ≈2 reizes # darunavīrs/ritonavīrs	Ja vēlams 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% <sup>¶</sup> pravastatīna C <sub>min</sub> NN pravastatīna C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> ierobežotā pētījuma dalībnieku apakšgrupā tika novērots pieckārtīgs 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 vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
Rosuvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	rosuvastatīna AUC ↑ 48% <sup>¶</sup> rosuvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶</sup> <sup>¶</sup> 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 vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
<b>CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI</b>		
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).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	#darunavīra AUC ↔ #darunavīra C <sub>min</sub> ↔ #darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar H <sub>2</sub> -receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.
<b>IMŪNSUPRESANTI</b>		
Ciklosporīns Sirolims 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.
<b>INHALĒJAMIE BETA AGONISTI</b>		
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 pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.
<b>NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA</b>		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu reizi dienā	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 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/naloksons 8/2 mg–16/4 mg vienu reizi dienā	buprenorfīna AUC ↓ 11% buprenorfīna C <sub>min</sub> ↔ buprenorfīna C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfīna C <sub>max</sub> ↑ 36% naloksona AUC ↔ naloksona C <sub>min</sub> ND naloksona C <sub>max</sub> ↔	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.
<b>ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
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% <sup>β</sup> etinilestradiola C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiola C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrona AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrona C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> ar darunavīru/ritonavīru	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus.  Pacientēm, kas estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga estrogēnu deficīta klīniskās izpausmes.
<b>OPIOĪDU ANTAGONISTI</b>		
Naloksegols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
<b>5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI</b>		
Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Mijiedarbības pētījumā# pēc 100 mg sildenafilila vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafilila vienas devas lietošanas vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafilila sistēmisko iedarbību.	Avanafilis un darunavīra, ko lieto kopā ar nelielu ritonavīra devu, kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citi PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju jālieto piesardzīgi. Ja darunavīra un ritonavīra mazas devas kombinācija jālieto vienlaikus ar sildenafililu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafilila reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundās, vardenafilila 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 darunavīra un mazas rītonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt sildenafilī vai tadalafile koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafilī deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar darunavīru un mazu rītonavīra devu, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafilī lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģībõņa) iespēja. Tādēļ darunavīra un mazas rītonavīra devas lietošana kopā ar sildenafilī pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafile lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un darunavīra un mazu rītonavīra devu lietošana nav ieteicama.
<b>PROTONSŪKŅA INHIBITORI</b>		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	#darunavīra AUC ↔ #darunavīra C <sub>min</sub> ↔ #darunavīra C <sub>max</sub> ↔	Darunavīra un rītonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
<b>SEDATĪVIE/MIEGA LĪDZEKĻI</b>		
Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zolpidēms  Midazolāms (iekšķīgi) Triazolāms	Nav pētīta. Sedatīvos/ miega līdzekļus plaši metabolizē CYP3A. Lietojot vienlaicīgi ar darunavīru/rītonavīru, var ievērojami paaugstināties šādu zāļu koncentrācija.  Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīru, kuru lieto kombinācijā ar nelielām rītonavīra 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 sedatīvā/ miega līdzekļa devu.  Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas rītonavīra devas kombināciju, 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.  Darunavīra un nelielas rītonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai iekšķīgi lietojamu midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

<b>PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA</b>		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
<b>UROLOĢISKĀS ZĀLES</b>		
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 divkārtā 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 tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/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 pēcnācējiem.

Sievietes, kurām zīdīšanas laikā jālieto Darunavir Krka, jāinformē, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdāinim iespējams nevēlamās blakusparādības.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

##### 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 ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### **4. tabula: 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 atvīļņa 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 glutamiltransferāzes 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, kseroderms
nav zināms	toksiskā epidermas nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artralģija, sāpes ekstremitātēs, osteoporoze, paaugstināts kreatīnfosfokināzes 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
reti	kristālu nefropātija <sup>§</sup>
<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

<sup>§</sup> nevēlamā blakusparādība, kas novērota pēcreģistrācijas periodā. Saskaņā ar vadlīnijām par zāļu aprakstu (2, redakcija, 2009. gada septembris), nevēlamās blakusparādības biežums pēcreģistrācijas periodā tika noteikts, izmantojot "3 likumu".

### 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 raltegravīru bez darunavīra/ritonavīra. Izsitumi, kas pēc pētnieka uzskata bija saistīti ar zāļu lietošanu, radās līdzīgi bieži. Pēc zāļu kopējas

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 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 pediatriki 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 pediatriks 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.

### 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-sūnu 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  $\mu M$  līdz > 100  $\mu M$ .

##### 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 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 EC<sub>50</sub>(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 nesāņēmušiem 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.

**5. tabula: Pētījumu ARTEMIS, ODIN un TITAN rezultāti HIV-1 proteāzes mutāciju attīstībā un jutības pret PI zuduma 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 <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> 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	0/22
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

<sup>a</sup> Pēc VN nekoriģēto TLOVR algoritmu pamato HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopijas/ml, izņemot pētījumu TITAN

(HIV-1 RNS koncentrācija < 400 kopijas/ml)

<sup>b</sup> 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 400 mg un 800 mg tablešu 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 veiktas 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.

### **6. tabula Pētījuma *TITAN* rezultātu analīze pēc 48 nedēļām dati par efektivitāti**

TITAN			
Rezultāti	darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā + OPTS N=298	Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divreiz dienā + OPTS N=297	Terapijas atšķirība (atšķirība 95 % TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas /ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Pieņemts saskaņā ar TLOVR algoritmu

<sup>b</sup> Pamato parastais % atbildes reakcijas atšķirības tuvinājums

<sup>c</sup> 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  $\geq 2$  NRTI.

#### 7. tabula Efektivitātes analīzes ODIN pētījumā

ODIN			
<i>Rezultāti</i>	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 <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
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 <sup>6</sup> /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
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 <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš pētījuma (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

<sup>b</sup> Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

<sup>c</sup> Celmi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF un CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Vidējās atšķirības

<sup>e</sup> 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  $\times 10^6/l$ , 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*

### 8. tabula: Apkopotie dati no *POWER 1* un *POWER 2*

Rezultāti	48. nedēļa			96. nedēļa		
	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 <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem ( $\times 10^6/l$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pieņēmumi atbilstoši TLOVR algoritmam

<sup>b</sup> Pēdējais iepriekš veiktais novērojums ar sekojošu konsekveni

<sup>c</sup> 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.

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

Atbildreakcija (24. nedēļā HIV- 1 RNS $< 50$ kopijām/ml) %, n/N	Mutāciju skaits pirms terapijas <sup>a</sup>				DRV FC <sup>b</sup> pirms terapijas			
	Visas robežas	0-2	3	$\geq 4$	Visas robežas	$\leq 10$	10-40	$> 40$

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 <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
ENF nesaņēmušie pacienti <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Ar vājāku atbildreakciju pret darunavīru/ritonavīru saistīto mutāciju skaits no mutāciju saraksta (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L vai M, T74P, L76V, I84V vai L89V)

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub> kārtas izmaiņas

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

<sup>d</sup> "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 Darunavir Krka 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 antiretrovīriem līdzekļiem (informāciju 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 log<sub>10</sub>, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

Šajā pētījumā pacientiem ar terapijas pārtraukšanas risku ritonavīra iekšķīgi lietojamā šķīduma nepanesības (piemēram, garšas nepatikas) 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.

### **10. tabula: Delphi pētījuma galarezultāti 48. nedēļā**

<i>Galarezultāti 48. nedēļā</i>	darunavīrs/ritonavīrs N=80
HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
CD4+ šūnu skaita vidējā pārmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Pieņemumi atbilstoši TLOVR algoritmam.

<sup>b</sup> 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 saņēmuši pediatrikskie pacienti vecumā no 3 līdz < 6 gadiem*

Darunavīra/ritonavīra farmakokinētika, lietošanas drošums, panesamība un efektivitāte, divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar citiem antiretrovīriem līdzekļiem, ART iepriekš saņēmušam, ar HIV-1 inficētam 21 pediatrikskam 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 pediatrikskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg, un 5 pediatrikskiem 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).

#### 11. tabula: Ariel pētījuma galarezultāti 48. nedēļā

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

<sup>a</sup> Pieņēmumi atbilstoši TLOVR algoritmam.

<sup>b</sup> NC=F

Par pediatriem 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  $\alpha_1$ -skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -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

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.  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās  $^{14}\text{C}$ -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

#### *Pediātriskā populācija*

Darunavīra farmakokinētiskās īpašības, to divas reizes dienā lietojot kombinācijā ar ritonavīru, 74 terapiju saņēmušiem pediātriskiem 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 pediātriskiem 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 ≥ 100 šūnām x 10<sup>6</sup>/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 <sup>14</sup>C-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 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 nesaisītā 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.

### **12. tabula: 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) <sup>a</sup>	Grūtniecības trešais trimestris (n=12)	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=12)
---	--	--	---

C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

**13. tabula: 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 <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	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<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> un C<sub>min</sub> vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 28%, 26% un 26% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> un C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> vidējās vērtības vienam cilvēkam bija attiecīgi par 33%, 31% un 30% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> un C<sub>min</sub> 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 māītei. 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 prenatalo un postnatalo 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 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 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 izraisa 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 mikro kodolu testos *in vivo* pelēm.

## 6. FARMACEITISKĀ 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

Tītāna 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. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

30 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/005

60 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/006

90 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/007

180 apvalkotās tabletes: EU/1/17/1249/008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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



## **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 EFEKTĪVU UN DROŠU 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 atsauces 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 ieviesti 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**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Darunavir Krka 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/1/17/1249/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/002 60 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/003 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/004 180 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Darunavir Krka 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 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 IEVADIŠANAS 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/1/17/1249/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/002 60 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/003 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/004 180 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 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/1/17/1249/005 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/006 60 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/007 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/008 180 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Darunavir Krka 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 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 IEVADIŠANAS 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/1/17/1249/005 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/006 60 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/007 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1249/008 180 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 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 IEVADIŠANAS 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/1/17/1249/009 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1249/010 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Darunavir Krka 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 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 IEVADIŠANAS 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/1/17/1249/009 30 apvalkotās tabletes

EU/1/17/1249/010 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 400 mg apvalkotās tabletes Darunavir Krka 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, vaicājiet 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 un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Krka lietošanas
3. Kā lietot Darunavir Krka
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Darunavir Krka
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

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

##### Kas ir Darunavir Krka?

Darunavir Krka satur aktīvo vielu darunavīru. Darunavir Krka ir antiretrovirāls līdzeklis, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteāzes inhibitoriem. Darunavir Krka 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 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 retrovirusiem (Jūsu ārsts to noteiks).

Darunavir Krka 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 lietošanas

##### Nelietojiet Darunavir Krka šādos gadījumos

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

##### Darunavir Krka nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm

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

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
<i>Avanafilis</i>	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
<i>Astemizols</i> vai <i>terfenadīns</i>	ārstē alerģijas simptomus
<i>Triazolams</i> un <i>perorāls</i> (iekšķīgi lietojams) <i>midazolāms</i>	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
<i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i>	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
<i>Alfuzosīns</i>	palielinātas prostatas ārstēšanai
<i>Sildenafilis</i>	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
<i>Tikagrelors</i>	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
<i>Nalokseģols</i>	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
<i>Dapoksetīns</i>	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
<i>Domperidons</i>	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

Darunavir Krka nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavir Krka 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 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**

Pārliedzinieties, 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, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavir Krka 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 oportunistiskām 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 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 lietots nelielam skaitam 65 gadus vecu vai vecāku pacientu. Ja Jūs esat šajā vecuma grupā, lūdzu, konsultēties ar ārstu par Darunavir Krka lietošanu.

### Bērni un pusaudži

Darunavir Krka 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

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. Tās uzskaitītas iepriekš punktā **”Darunavir Krka nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm”**.

Vairumā gadījumu Darunavir Krka 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 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 iedarbība var mazināties, ja lietojat kādu no zemāk minētiem produktiem. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

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

Darunavir Krka var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. 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, dabigatrāna eteksilātu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidogrelu* (asins recēšanas aizkavēšanai), jo var mainīties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;

- estrogēnu saturošus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un hormonaizvietojošo terapiju. Darunavir Krka var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavir Krka 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 mazināšanai), jo var paaugstināties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;
- *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);
- *dazatinību, everolīmu, irinotekānu, nilotinību, vinblastīnu, vinkristīnu* (vēža ārstēšanai);
- *sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu* (erektīlās 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).

Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt dažas papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai Darunavir Krka terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *dabigatrāna eteksilātu, edoksabānu, varfarīnu* (lai samazinātu asins recēšanu);
- *alfentanilu* (spēcīgas un īslaicīgas iedarbības injicējams pretsāpju līdzeklis, kuru izmanto ķirurģiskās procedūrās);
- *digoksīnu* (noteiktu sirds slimību ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotika);
- *itakonazolu, izavukonazolu, flukonazolu, posakonazolu, klotrimazolu* (sēnīšu infekciju ārstēšanai). Vorikonazolu var lietot tikai pēc medicīniskiem apsvērumiem;
- *rifabutīnu* (pret bakteriālām infekcijām);
- *sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu* (erektīlās 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, zolpidēmu* (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 kopā ar uzturu un dzērienu**

Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Krka".

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot Darunavir Krka ar ritonavīru, ja vien to nav licis darīt ārsts. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru ar kobicistatu.

Tā kā zāles var radīt blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietes, kuras lieto Darunavir Krka, nedrīkst barot bērnus ar krūti.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

## **3. Kā lietot Darunavir Krka**

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 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 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 sarūsošas zāļu formas.

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

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

Jums jālieto Darunavir Krka katru dienu un vienmēr kombinācijā ar 100 miligramiem ritonavīra un ar ēdienu. Darunavir Krka nevar pareizi darboties bez ritonavīra un ēdiena. Jums jāpaēd vai jāuzkož 30 minūtes pirms Darunavir Krka un ritonavīra lietošanas. Ēdiena veidam nav nozīmes. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka un 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 vienmēr kopā ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet Darunavir Krka kopā ar ēdienu.
- Norijiet tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Lietojiet citas Jūsu zāles pret HIV kombinācijā ar Darunavir Krka un ritonavīru, kā ieteicis Jūsu ārsts.

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

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

Deva ir šāda:

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

VAI

- 600 miligrami Darunavir Krka (viena Darunavir Krka 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, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg (to noteiks Jūsu bērna ārsts)**

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

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

Deva ir šāda:

- 800 miligrami Darunavir Krka (divas Darunavir Krka 400 miligramu tabletes vai 1 Darunavir Krka 800 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.

VAI

- 600 miligrami Darunavir Krka (viena Darunavir Krka 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, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg***

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

**Ja esat lietojis Darunavir Krka vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties griezieties pie sava ārsta, farmaceita vai medmāsas.

**Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Krka**

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

**Ja pēc Darunavir Krka 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 un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Krka 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 pirms konsultācijas ar savu ārstu**

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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, ārstam jāizdara asins analīzes. 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 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.

Citas smagas blakusparādības ir 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;
- vairogdziedzera darbības pavājināšanās. To var redzēt asins analīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidrums izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzera 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 tūsku, 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;
- darunavīra kristāli nierēs, kas izraisa nieru slimību.

Dažas no nevēlamajām blakusparādībām ir tipiskas zālēm, ko izmanto HIV ārstēšanai Darunavir Krka 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 pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Darunavir Krka**

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. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Darunavir Krka 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, silīcēta 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 ārējais izskats un iepakojums**



*Darunavir Krka 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 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 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 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

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

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

##### Kas ir Darunavir Krka?

Darunavir Krka satur aktīvo vielu darunavīru. Darunavir Krka ir antiretrovirāls līdzeklis, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteāzes inhibitoriem. Darunavir Krka 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 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 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 lietošanas

##### Nelietojiet Darunavir Krka šādos gadījumos

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

##### Darunavir Krka nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm

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

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
<i>Avanafils</i>	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
<i>Astemizols vai terfenadīns</i>	ārstē alerģijas simptomus
<i>Triazolams un perorāls (ieکشکگی lietojams) midazolāms</i>	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
<i>Cisaprīds</i>	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus
<i>Kolhicīns</i> (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai
<i>Lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai sertindols</i>	psihisku slimību ārstēšanai

<i>Melnā rudzu grauda alkaloidi, 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
<i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i>	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
<i>Alfuzosīns</i>	palielinātas prostatas ārstēšanai
<i>Sildenafilis</i>	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
<i>Tikagrelors</i>	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
<i>Naloksegols</i>	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
<i>Dapoksetīns</i>	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
<i>Domperidons</i>	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

Darunavir Krka nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavir Krka 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 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**

Pārliedzinieties, 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, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavir Krka 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 oportunistiskām 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 oportunistiskajām 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 informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofilija**. Darunavir Krka 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, informējiet ārstu.

### **Gados vecāki pacienti**

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

### **Bērni un pusaudži**

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

### **Citas zāles un Darunavir Krka**

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. Tās uzskaitītas iepriekš punktā **”Darunavir Krka nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm”**.

Vairumā gadījumu Darunavir Krka 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 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 iedarbība var mazināties, ja lietojat kādu no zemāk minētiem produktiem. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

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

Darunavir Krka var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. 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, dabigatrāna eteksilātu, edoksabānu, rivaroksabānu, varfarīnu, klopidogrelu* (asins recēšanas aizkavēšanai), jo var mainīties šo zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības;
- estrogēnu saturošus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un hormonaizvietojošo terapiju. Darunavir Krka var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavir Krka 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;
- *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).

Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt dažas papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai Darunavir Krka terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- *dabigatrāna eteksilātu, edoksabānu, varfarīnu* (lai samazinātu asins recēšanu);
- *alfentanilu* (spēcīgas un īslaicīgas iedarbības injicējams pretsāpju līdzeklis, kuru izmanto ķirurģiskās procedūrās);
- *digoksīnu* (noteiktu sirds slimību ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotika);
- *itrakonazolu, izavukonazolu, flukonazolu, 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, zolpidēmu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tiordazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

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

### **Darunavir Krka kopā ar uzturu un dzērienu**

Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Krka".

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot Darunavir Krka ar ritonavīru, ja vien to nav licis darīt ārsts. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru ar kobicistatu.

Tā kā zāles var radīt blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietes, kuras lieto Darunavir Krka, nedrīkst barot bērnus ar krūti.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **3. Kā lietot Darunavir Krka**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis (-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Krka 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 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. Citi darunavīra tablešu stiprumi un zāļu formas ir pieejamas.

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

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

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

Deva ir šāda:

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

VAI

- 800 miligrami Darunavir Krka (2 tabletes pa 400 miligramiem Darunavir Krka vai viena Darunavir Krka 800 miligramu tablete) kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Krka 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 kopā ar ritonavīru. Bez ritonavīra Darunavir Krka nevar pareizi darboties.
- Ieņemiet vienu 600 miligramu Darunavir Krka tableti no rīta kopā ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Ieņemiet vienu 600 miligramu Darunavir Krka tableti vakarā kopā ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet Darunavir Krka ēšanas laikā. Bez ēdiena Darunavir Krka 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 kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.

Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Krka tablešu un cik daudz ritonavīra (kapsulas, tabletes vai šķīdums) bērnam jālieto.

<b>Ķermeņa masa</b>	<b>Darunavīra deva ir</b>	<b>Viena ritonavīra<sup>a</sup> deva ir</b>
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

<sup>a</sup> 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 kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami Darunavir Krka kopā ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Krka 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 ir piemērotas Jūsu bērnam.

Lietošana divas reizes dienā

<b>Ķermeņa masa</b>	<b>Viena deva ir</b>
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 vienu reizi dienā. Tas nav iespējams, lietojot šīs 600 mg tabletes. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Krka

Lietošana vienu reizi dienā

<b>Ķermeņa masa</b>	<b>Darunavīra deva ir</b>	<b>Viena ritonavīra<sup>a</sup> deva ir</b>
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

<sup>a</sup> ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

**Norādījumi bērniem**

- Bērnam Darunavir Krka vienmēr jālieto kopā ar ritonavīru. Darunavir Krka nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.
- Bērnam jālieto atbilstoša Darunavir Krka un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja Darunavir Krka 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 ēdienreizes laikā. Darunavir Krka 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 vairāk nekā noteikts**

Nekavējoties griezieties pie sava ārsta, farmaceita vai medmāsas.



### **Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Krka**

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 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 un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Krka 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 pirms konsultācijas ar savu ārstu**

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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, ārstam jāizdara asins analīzes. 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 acu baltumu dzelte, tumšs (tējas krāsas) urīns, bālgani izkārnījumi, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums vai sāpīgums, sāpes un nepatīkamas sajūtas labajā paribē.

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.

Citas smagas blakusparādības ir 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, osteoporozē;
- vairogdziedzeru darbības pavājināšanās. To var redzēt asins analīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidrums 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 tūsku, 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;
- darunavīra kristāli nierēs, kas izraisa nieru slimību.

Dažas no nevēlamajām blakusparādībām ir tipiskas zālēm, ko izmanto HIV ārstēšanai Darunavir Krka 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 pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Darunavir Krka**

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. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Darunavir Krka 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), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172) tabletes apvalkā.

### Darunavir Krka 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 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

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### Norge

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

#### Ελλάδα

#### Österreich

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**  
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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