I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes
Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes
Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg darunavīra (*darunavirum*).

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg darunavīra (*darunavirum*).

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darunavīra (*darunavirum*).

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 9,7 x 4,6 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV1".

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, kapsulas formas, abpusēji izliektas aptuveni 12,75 x 6,3 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV2".

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 16,5 x 8,2 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV3".

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 21,2 x 10,6 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV5".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Darunavīrs, lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā, indicēts kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, lai ārstētu pacientus ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg un 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 pediatriskiem 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 veselības aprūpes speciālistu.

Devas

Darunavir Viatris vienmēr jālieto iekšķīgi vienlaicīgi 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.

ART lietojuši pieauguši pacienti
Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 600 mg divas reizes dienā, lietojot vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vienlaicīgi ar uzturu. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg un 600 mg tabletes var lietot, ja shēma ir pa 600 mg divas reizes dienā.

75 mg un 150 mg tablešu lietošana ieteiktās devas sasniegšanai ir piemērota gadījumos, kad pacientam ir grūti norīt 300 mg vai 600 mg tabletes. Pirms darunavīra tablešu parakstīšanas maziem bērniem ir jāpārbauda, vai bērns prot norīt veselu tableti. Maziem bērniem, kas nespēj norīt tabletes, jāpiemeklē piemērotāka zāļu forma, kas satur darunavīru.

ART nelietojuši pieauguši pacienti
Informāciju par ieteiktām devām ART nelietojušiem pacientiem skatīt Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg tablešu zāļu aprakstā.

ART nelietojuši pediatriskie pacienti (vecumā no 3 līdz 17 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg)
Tālāk tabulā ir darunavīra un ritonavīra devas pediatriskiem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas.

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

ART lietojuši pediatriski pacienti (vecumā no 3 līdz 17 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 15 kg)
Parasti darunavīru iesaka lietot ēšanas laikā divreiz dienā vienlaicīgi ar ritonavīru.

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 10^6/l, var izmantot shēmu, kad darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru lieto vienu reizi dienā ēdienreižu laikā.

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

Darunavīra un ritonavīra deva pediatriskiem pacientiem atkarībā no ķermeņa masas norādīta tabulā tālāk. Ieteicamā darunavīra un mazas devas ritonavīra deva nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu pieaugušajiem (600/100 mg divas reizes dienā vai 800/100 mg vienu reizi dienā).

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 mg/ml

Pediatriskiem pacientiem, kuriem iepriekš ir izmantota ART, ieteicams noteikt HIV genotipu. Tomēr, ja HIV genotipa noteikšana nav iespējama, pediatriskiem 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 darunavīru un/vai ritonavīra devas parastā lietošanas brīža ir pagājušas mazāk nekā 6 stundas, pacientiem jāieteic lietot aizmirsto darunavīra vai ritonavīra devu vienlaicīgi 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 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 Darunavir Viatris un ritonavīra kombinācijas deva. Ja pacientam vemšana ir bijusi vairāk nekā četras stundas pēc šo zāļu lietošanas, viņam nav jāieņem vēl viena Darunavir Viatris 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 šīs vecuma grupas pacientiem darunavīrs 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. Smagi aknu darbības traucējumi var radīt darunavīra ekspozīcijas pieaugumu un tā lietošanas drošuma profila pasliktināšanos. Šī iemesla dēļ darunavīru nedrīkst lietot

pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

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

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

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

Lietošanas veids

Pacientiem jānorāda lietot Darunavir Viatris un 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 vienlaicīgi ar mazu ritonavīra devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

Darunavīra un mazas devas ritonavīra vienlaikus lietošana ar aktīvajām vielām, kuru klīrenss būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru paaugstināta koncentrācija plazmā saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem. Šīs aktīvās vielas ir, piemēram:
- alfuzosīns,
- amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns,
- astemizols, terfenadīns,
- kolhicīns, lietots pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns),
- elbasvīrs/grazoprevīrs,
- 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),
- sildenafils, lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafils,

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

ART iepriekš saņēmuši pacienti – lietošana vienu reizi dienā

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

Pediatriskā populācija

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

Grūtniecība

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

Gados vecāki cilvēki

Tā kā informācija par darunavīra lietošanu pacientiem virs 65 gadu vecumam ir ierobežota, jāievēro piesardzība, lietojot darunavīru gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk novēro pavājinātu aknu darbību 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, 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 raltegraviru bez darunavīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Darunavīrs satur sulfonamīda grupu. Darunavir Viatris 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/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/ritonavīra terapijas mēnešu laikā.

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

Pacienti ar pavadslimībām

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

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

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

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

Kaulu nekroze

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

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

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

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* 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.

Efavirenzs kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu pastiprināta darunavīra devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min}. Ja efavirenzs 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).

Darunavir Viatris satur nātriju

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg un 600 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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 koncentrācija 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 nopietnus un/vai dzīvībai bīstamus notikumus (šaurs 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 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 transportvielas P-glikoproteīnu, OATP1B1 un OATP1B3; vienlaicīga lietošana ar šo transportvielu substrātiem var palielināt šo vielu (piem., dabigatrāna eteksilāta, digoksīna, statīnu un bosentāna (skatīt tālāk esošo tabulu par mijiedarbību)) koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas ietekmē darunavīra/ritonavīra iedarbību
Darunavīrs un ritonavīrs metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Sagaidāms, ka zāles, kas ierosina CYP3A aktivitāti, paaugstina darunavīra/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 izsmeļošs, tāpēc jāizmanto katra medikamenta, kuru lieto vienlaicīgi ar darunavīru, informācija, lai uzzinātu par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamo risku un specifiskiem pasākumiem, kuri jāveic vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

MIJIEDARBĪBA UN IETEIKTĀ DEVA, LIETOJOT KOMBINĀCIJĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc to terapeitiskās grupas	**Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)**	**Ieteikumi par lietošanu vienlaikus**
HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI		
Integrāzes ķēdes pārneses inhibitori		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C_{24h} ↓ 38% dolutegravīra C_{max} ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētikas datiem	Darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru nelielās devās un dolutegravīru var lietot bez devu pielāgošanas.
Raltegravīrs	Dažu klīnisko pētījumu rezultāti ļauj domāt, ka raltegravīrs mēreni pazemina darunavīra koncentrāciju plazmā.	Pašlaik tiek uzskatīts, ka raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju nav klīniski nozīmīga. Darunavīra, mazas ritonavīra devas un raltegravīra kombināciju var lietot, nepielāgojot devu.
Nukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Didanozīns 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↓ 9% didanozīna C_{min} NN didanozīna C_{max} ↓ 16% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↔ darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar didanozīnu, devu nepielāgojot. Didanozīns jālieto tukšā dūšā, tādēļ tas jālieto 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc darunavīra/ritonavīra lietošanas vienlaicīgi ar uzturu.
Tenofovīra disoproksils 245 mg vienu reizi dienā‡	tenofovīra AUC ↑ 22% tenofovīra C_{min} ↑ 37% tenofovīra C_{max} ↑ 24% # darunavīra AUC ↑ 21% # darunavīra C_{min} ↑ 24% # darunavīra C_{max} ↑ 16% (tenofovīra ↑ izraisa ietekme uz MDR-1 transportu nieru kanāliņos)	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar tenofovīra disoproksilu, īpaši pacientiem ar sistēmisku vai nieru slimību vai pacientiem, kas lieto nefrotoksiskus līdzekļus, var būt nepieciešama nieru darbības kontrole.
Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds	Tenofovīra alafenamīds ↔ Tenofovīrs ↑	Vienlaicīgas lietošanas ar darunavīru un mazu ritonavīra devu gadījumā ieteicamā emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Abakavīrs Emtricitabīns Lamivudīns Stavudīns Zidovudīns	Nav pētīta. Tā kā citiem NRTI – zidovudīnam, emtricitabīnam, stavudīnam un lamivudīnam – ir atšķirīgs eliminācijas ceļš un tie tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, bet abakavīra metabolisms nav atkarīgs no CYP450, nav sagaidāma mijiedarbība, lietojot šos līdzekļus vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju.	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar šiem NRTI, devu nepielāgojot.

Nenukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirenzs 600 mg reizi dienā	efavirenza AUC ↑ 21% efavirenza C_{min} ↑ 17% efavirenza C_{max} ↑ 15% [#] darunavīra AUC ↓ 13% [#] darunavīra C_{min} ↓ 31% [#] darunavīra C_{max} ↓ 15% (efavirenza ↑ izraisa CYP3A inhibīcija) (darunavīra ↓ izraisa CYP3A inducēšana)	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar efavirenzu, var būt indicēta ar pastiprinātu efavirenza sistēmisko iedarbību saistītas centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmju klīniska uzraudzība. Efavirenzs kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu darunavīra/ritonavīra 800/100 mg devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min}. Ja efavirenzs jālieto kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns 100 mg divas reizes dienā	etravirīna AUC ↓ 37% etravirīna C_{min} ↓ 49% etravirīna C_{max} ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C_{min} ↔ darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra kombināciju ar mazas devas ritonavīru un 200 mg etravirīna divas reizes dienā var lietot, devu nepielāgojot.
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā	nevirapīna AUC ↑ 27% nevirapīna C_{min} ↑ 47% nevirapīna C_{max} ↑ 18% [#]darunavīrs: koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem (nevirapīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar nevirapīnu, devu nepielāgojot.
Rilpivirīns 150 mg vienu reizi dienā	rilpivirīna AUC ↑ 130% rilpivirīna C_{min} ↑ 178% rilpivirīna C_{max} ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 11% darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar rilpivirīnu, devu nepielāgojot.
HIV proteāzes inhibitori (PI) – nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā[†]		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C_{min} ↑ 52% atazanavīra C_{max} ↓ 11% [#] darunavīra AUC ↔ [#] darunavīra C_{min} ↔ [#] darunavīra C_{max} ↔ Atazanavīrs: salīdzinot atazanavīru/ritonavīru pa 300/100 mg vienu reizi dienā un 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot.

Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā	indinavīra AUC ↑ 23% indinavīra C_{min} ↑ 125% indinavīra C_{max} ↔ [#] darunavīra AUC ↑ 24% [#] darunavīra C_{min} ↑ 44% [#] darunavīra C_{max} ↑ 11% Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 800 mg indinavīra divas reizes dienā	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, nepanesības gadījumā indinavīra deva var būt jāpielāgo no 800 mg divas reizes dienā līdz 600 mg divas reizes dienā.
Sahinavīrs 1000 mg divas reizes dienā	[#] darunavīra AUC ↓ 26% [#] darunavīra C_{min} ↓ 42% [#] darunavīra C_{max} ↓ 17% sahinavīra AUC ↓ 6% sahinavīra C_{min} ↓ 18% sahinavīra C_{max} ↓ 6% Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 1000 mg sahinavīra divas reizes dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru.
HIV proteāzes inhibitori (PI) – lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā[†]		
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133,3 mg divas reizes dienā	lopinavīra AUC ↑ 9% lopinavīra C_{min} ↑ 23% lopinavīra C_{max} ↓ 2% darunavīra AUC ↓ 38%[‡] darunavīra C_{min} ↓ 51%[‡] darunavīra C_{max} ↓ 21%[‡] lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C_{min} ↑ 13% lopinavīra C_{max} ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra C_{min} ↓ 55% darunavīra C_{max} ↓ 21% [‡] pamatojoties uz vērtībām, kas nav normalizētas pēc devas	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).
CCR5 ANTAGONISTS		
Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka C_{min} NN maraviroka C_{max} ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTS		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir sagaidāms, ka darunavīrs palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un alfuzosīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc darunavīrs, ko lieto vienlaicīgi 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.
PRETSTENOKARDIJAS/ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI		
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 darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju vienlaicīgi ar šiem antiaritmiskajiem līdzekļiem, ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju. Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns 0,4 mg viena reizes deva	digoksīna AUC ↑ 61% digoksīna C_{min} NN digoksīna C_{max} ↑ 29% (digoksīna ↑ izraisa iespējama P-gp inhibīcija)	Digoksīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tādēļ tad, ja pacients vienlaikus lieto darunavīru/ritonavīru, terapiju ieteicams sākt ar iespējami mazāko digoksīna devu. Digoksīna deva jāpalielina ļoti uzmanīgi, līdz rodas vēlamā klīniskā iedarbība, un vienlaikus jāvērtē pacienta vispārējais klīniskais stāvoklis.
ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna C_{min} ↑ 174% klaritromicīna C_{max} ↑ 26% [#] darunavīra AUC ↓ 13% [#] darunavīra C_{min} ↑ 1% [#] darunavīra C_{max} ↓ 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.
ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI		
Apiksabāns Rivaroksabāns	Nav pētīta. Pastiprināta 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): darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg viena deva: dabigatrāna AUC ↑ 72% dabigatrāna C_{max} ↑ 64% darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā: dabigatrāna AUC ↑ 18% dabigatrāna C_{max} ↑ 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, pastiprināta 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 pastiprināto darunavīru pazeminās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var vājināt klopidogrela antiagreganta 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.
ANTIKONVULSANTI		
Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka fenobarbitāls un fenitoīns mazinās darunavīra un tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nedrīkst lietot vienlaikus ar šīm zālēm.
Karbamazepīns 200 mg divas reizes dienā	karbamazepīna AUC ↑ 45% karbamazepīna C_{min} ↑ 54% karbamazepīna C_{max} ↑ 43% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 15% darunavīra C_{max} ↔	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Ja darunavīrs/ritonavīrs jālieto vienlaikus ar karbamazepīnu, pacientiem jāuzrauga iespējamo ar karbamazepīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās. Jānosaka karbamazepīna koncentrācija, un tā deva jāpalielina, līdz panākta adekvāta reakcija. Pamatojoties uz analīzes rezultātiem, karbamazepīna deva darunavīra/ritonavīra lietošanas gadījumā var būt jāmazina par 25% līdz 50%.
Klonazepāms	Nav pētīta. Pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana ar klonazepāmu var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot pastiprinātu darunavīru vienlaicīgi ar klonazepāmu, ieteicama klīniska uzraudzība.

ANTIDEPRESANTI		
Paroksetīns 20 mg vienu reizi dienā	paroksetīna AUC ↓ 39% paroksetīna C_{min} ↓ 37% paroksetīna C_{max} ↓ 36% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↔ #darunavīra C_{max} ↔	Ja vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju lieto antidepresantus, ieteicamā pieeja ir antidepresanta devas titrēšana, pamatojoties uz atbildes reakcijas uz antidepresantu klīnisku novērtējumu. Turklāt atbildes reakcija uz antidepresantu jāvēro arī pacientiem, kuri lieto kādu no šiem antidepresantiem stabilā devā un kuriem tiek sākta terapija darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju.
Sertralīns 50 mg vienu reizi dienā	sertralīna AUC ↓ 49% sertralīna C_{min} ↓ 49% sertralīna C_{max} ↓ 44% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↓ 6% #darunavīra C_{max} ↔	
Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons	Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antidepresanta koncentrācija plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.
PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI		
Domperidons	Nav pētīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols	Nav pētīta. Ritonavīrs var mazināt vorikonazola koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana)	Vorikonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar darunavīra 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 un palielināt darunavīra AUC_{24h} ↑ 33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	
ZĀLES PRET PODAGRU		
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).

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

PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI		
Dasatinibs Nilotinibs Vinblastīns Vinkristīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinātu šo pretaudzēju zāļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar darunavīru un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt paaugstināta šādu zāļu koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar šādu līdzekļu lietošanu parasti saistītās nevēlamās blakusparādības. Kombinējot kādu no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, jāievēro piesardzība.
Everolims Irinotekāns		Everolima vai irinotekāna un darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un nelielu ritonavīra devu kombinācijas un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A, CYP2D6 un/vai P-gp inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var būt nepieciešams samazināt šādu zāļu devu.
Lurazidons Pimozīds Sertindols		Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un lurazidona, pimozīda vai sertindola vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
β-BLOKATORI		
Karvedilols Metoprolols Timolols	Nav pētīta. Paredzams, ka darunavīrs paaugstinās šo β-blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 inhibīcija)	Darunavīra un β-blokatoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings. Jāapsver iespēja lietot mazāku β-blokatora devu.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta. Sagaidāms, ka darunavīrs un ritonavīra mazas devas kombinācijas lietošana palielinās kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šīs zāles vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, ieteicama terapeitiskās iedarbības un blakusparādību klīniskā uzraudzība.

KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību (tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu)	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. Vienlaicīgi lietojot kopā ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, kas var samazināt kortizola koncentrāciju serumā.	Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un kortikosteroīdu(visi ievadīšanas veidi), kas metabolizējas ar CYP3A starpniecību , vienlaicīga lietošana var palielināt sistēmisku kortikosteroīdu efektu, tostarp Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, rašanās risku. Ar CYP3A starpniecību metabolizētu kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, izņemot ja gaidāmais ieguvums pacientam pārsniedz iespējamo risku; tādā gadījumā pacienti ir jānovēro, vai nerodas sistēmiski kortikosteroīdu efekti. Jāapsver lietot citus kortikosteroīdus, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piem., beklometazonu lietošanai, it īpaši ilgstošai lietošanai.
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Deksametazons var mazināt darunavīra koncentrāciju plazmā. (CYP3A inducēšana)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju lietojams piesardzīgi.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta. Vienlaicīga bosentāna un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt bosentāna koncentrāciju plazmā. Paredzams, ka bosentāns pazeminās darunavīra un/vai tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Bosentānu lietojot vienlaikus ar darunavīru un mazu ritonavīra devu, jākontrolē, kā pacients panes bosentānu.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)		
NS3-4A proteāzes inhibitori		
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Darunavīrs kombinācijā ar nelielu ritonavīra devu var palielināt grazoprevīra iedarbību. (CYP3A un OATP1B inhibīcija).	Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas un elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka pastiprinātais darunavīrs var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B1/3 inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

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

H_2-RECEPTORU ANTAGONISTI		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	[#] darunavīra AUC ↔ [#] darunavīra C_{min} ↔ [#] darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar H_2-receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolims Takrolims Everolims	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. Everolima un darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI		
Salmeterols	Nav pētīta. Vienlaicīga salmeterola un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Vienlaikus lietot salmeterolu un darunavīru vienlaicīgi 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.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu reizi dienā	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15% R(-) metadona C_{max} ↓ 24%	Sākot lietot metadonu vienlaikus ar darunavīru/ritonavīru, nav nepieciešama metadona devas pielāgošana. Taču, vienlaikus lietojot ilgāku laiku, var būt nepieciešama metadona devas palielināšana, jo ritonavīrs inducē tā metabolismu. Tādēļ ieteicama klīniska uzraudzība, jo dažiem pacientiem balstterapija var būt jāpielāgo.
Buprenorfīns/naloksons 8/2 mg–16/4 mg vienu reizi dienā	buprenorfīna AUC ↓ 11% buprenorfīna C_{min} ↔ buprenorfīna C_{max} ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna C_{min} ↑ 71% norbuprenorfīna C_{max} ↑ 36% naloksona AUC ↔ naloksona C_{min} NN naloksona C_{max} ↔	Norbuprenorfīna farmakokinētikas parametrus raksturojošo vērtību palielināšanās klīniskā nozīme nav noteikta. Lietojot vienlaikus ar darunavīru/ritonavīru, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama, tomēr ieteicama rūpīga klīniska kontrole attiecībā uz opiātu toksicitātes pazīmēm.
Fentanils Oksikodons Tramadols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs var paaugstināt šo pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Pastiprināta darunavīra un šo pretsāpju līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība.

ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Drospirenons Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg reizi dienā)	Pētījumi ar darunavīru/ritonavīru nav veikti.	Darunavīra un drospirenonu saturoša līdzekļa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija.
Etinilestradiols Noretindrons 35 µg/1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↓ 44% [β] etinilestradiola C_{min} ↓ 62% [β] etinilestradiola C_{max} ↓ 32% [β] noretindrona AUC ↓ 14% [β] noretindrona C_{min} ↓ 30% [β] noretindrona C_{max} ↔ [β] [β] ar darunavīru/ritonavīru	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaikus ar 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.
OPIOĪDU ANTAGONISTI		
Naloksegols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI		
Erektilās disfunkcijas ārstēšanai Avanafils Sildenafils Tadalafils Vardenafils	Mijiedarbības pētījumā[#] pēc 100 mg sildenafila vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafila vienas devas lietošanas vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafila sistēmisko iedarbību.	Avanafila un darunavīra, ko lieto vienlaicīgi 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 sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafila reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundās, vardenafila reizes devu, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundās vai tadalafilu reizes devā, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās.
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafils Tadalafils	Nav pētīta. Vienlaicīga sildenafila vai tadalafila lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un darunavīra un mazas ritonavīra devas kombinācijas lietošana var paaugstināt sildenafila vai tadalafila koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafila deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar darunavīru un mazu ritonavīra devu, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafila lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģīboņa) iespēja. Tādēļ darunavīra un mazas ritonavīra devas lietošana vienlaicīgi ar sildenafilu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafila lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un darunavīra un mazu ritonavīra devu lietošana nav ieteicama.

PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	[#] darunavīra AUC ↔ [#] darunavīra C_{min} ↔ [#] darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar protonsūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zolpidēms	Nav pētīta. Sedatīvos/ miega līdzekļus plaši metabolizē CYP3A. Lietojot vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombināciju, var ievērojami paaugstināties šādu zāļu koncentrācija. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, kuru lieto kombinācijā ar nelielām ritonavīra devām, var būtiski paaugstināties šī benzodiazepīna koncentrācija. Dati par parenterāla midazolāma un citu proteāžu inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas plazmā paaugstināšanos 3–4 reizes.	Darunavīra un šo sedatīvo/ miega līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība un jāapsver iespēja lietot mazāku sedatīvā/ miega līdzekļa devu. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar darunavīra un nelielas ritonavīra 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.
Midazolāms (iekšķīgi) Triazolāms		Darunavīra un nelielas ritonavīra devas kombinācijas vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai iekšķīgi lietojamu midazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
UROLOĢISKĀS ZĀLES		
Fezoterodīns Solifenacīns	Nav pētīta.	Lietot piesardzīgi. Kontrolēt, vai nerodas fezoterodīna vai solifenacīna blakusparādības. Var būt nepieciešams samazināt fezoterodīna vai solifenacīna devas.

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

[†] Darunavīra lietošanas efektivitāte un lietošanas drošums kombinācijā ar 100 mg ritonavīra un jebkuru citu PI (piemēram, (fos)amprenavīru un tipranavīru) HIV pacientiem nav noskaidrots. Atbilstoši aktuālām terapijas vadlīnijām 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.

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 darunavīrs, jāinformē, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdainim iespējamas nevēlamās blakusparādības.

Lai izvairītos no HIV pārnešanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par darunavīra ietekmi uz fertilitāti 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 drudzis.

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 darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā, jauna informācija par lietošanas drošuma datiem netika iegūta.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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 (≥ 1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās darunavīra/ritonavīra blakusparādības

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

Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	miokarda infarkts, stenokardija, pagarināts elektrokardiogrammas QT intervāls, tahikardija
Reti	akūts miokarda infarkts, sinusa bradikardija, palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	hipertensija, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums
Reti	iesnas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja
Bieži	vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, dispepsija, nepatīkama sajūta vēderā, flatulence
Retāk	pankreatīts, gastrīts, gastroezofageālā atviļņa 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
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
Retāk	hepatīts, citolītisks hepatīts, aknu steatoze, hepatomegālija, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi un niezoši izsitumi), nieze
Retāk	angioedēma, ģeneralizēti izsitumi, alerģisks dermatīts, nātrene, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, alopēcija, pinnes, sausa āda, nagu pigmentācija
Reti	DRESS, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, dermatīts, seborejisks dermatīts, ādas bojājumi, kserodermija
Nav zināms	toksiskā epidermas nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artralģija, sāpes ekstremitātē, osteoporoze, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
Reti	skeleta muskuļu stīvums, artrīts, locītavu stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nierakmeņi, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, proteinūrija, bilirubinūrija, dizūrija, niktūrija, pollakūrija
Reti	samazināts kreatinīna klīrenss nierēs
Reti	kristālu nefropātija[§]
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
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".

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 kopējās iedarbības standartizēts izsitumu (visu cēloņu izraisītu) biežums bija attiecīgi 10,9, 4,2 un 3,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem (PG); savukārt ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu biežums bija attiecīgi 2,4, 1,1 un 2,3 gadījumi uz 100 PG. Klīniskos pētījumos novērotie izsitumi bija viegli vai vidēji izteikti, un to dēļ terapija netika pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Patoloģija skeleta-muskuļu sistēmā
Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošuma vērtējums pediatriskiem 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 pediatriski 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 pediatrisks pacients vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg (16 dalībnieku ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg) divas reizes dienā lietoja darunavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai ar mazas devas ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 12 ar HIV-1 inficēti, ART nesaņēmuši bērni vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Šie pacienti kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem vienu reizi dienā saņēma darunavīra tabletes un mazu ritonavīra devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu
Starp 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 jebkādām 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 vienlaicīgi 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, hemodialīzei 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 (K_D 4,5 x 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 perifēro asiņu mononukleārajās šūnās un cilvēka monocītos/makrofāgos ar vidējiem EC_{50} rādītājiem robežās no 1,2 līdz 8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml). Darunavīram piemīt pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret plašu HIV-1 grupas M paneli (A, B, C, D, E, F, G) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} rādītājiem robežās no <0,1 līdz 4,3 nM.

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

Rezistence

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

Klīnisko pētījumu dati (pētījuma *TITAN*, kā arī apvienoto pētījuma *POWER* 1, 2 un 3 un pētījuma *DUET* 1 un 2 rezultātu analīzes dati) par pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ART, norāda, ka viroloģiskā atbildreakcija uz darunavīru, to lietojot vienlaicīgi 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_{50} (FC) kārtas palielināšana bija saistīta ar vājāku viroloģisko atbildreakciju. Tika identificēta augstākā un zemākā klīniskā robeža – 10 un 40. Izolāti, kuriem sākotnējā FC nepārsniedz 10, ir jutīgi. Izolāti, kuru FC ir robežās no 10 līdz 40, ir mazāk jutīgi. Izolāti, kuru FC pārsniedz 40, ir rezistenti (skatīt klīniskos rezultātus).

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

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

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

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

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

[b] *IAS-USA* saraksti

Krustotā rezistence

Darunavīra FC bija mazāk kā 10 90% no 3309 klīniskajiem izolātiem, kas rezistenti pret amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru un/vai tipranavīru, liecinot, ka vairums pret PI rezistento 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 Viatris 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

Vienlaicīgi ar ritonavīru lietota 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 dati par efektivitāti (pētījuma *TITAN* rezultātu analīze pēc 48 nedēļām).

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[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (x 10^6/l)[c]	88	81	

[a] Pieņemts saskaņā ar TLOVR algoritmu

[b] Pamato parastais % atbildes reakcijas atšķirības tuvinājums

[c] NC = F

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

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

ODIN			
Rezultāti	800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā + OPTS n = 294	600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā + OPTS n = 296	Ārstēšanas atšķirība (atšķirība 95% TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml [a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
HIV-1 RNS pirms pētījuma sākuma (kopijas/ml)	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
< 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
≥ 100 000			
CD4+ šūnu skaits pirms pētījuma sākuma (x 10^6/l)	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)
< 100			
Pēc HIV-1 vīrusa celma	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
B tips	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
AE tips	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
C tips	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Cits [c]			
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš pētījuma sākuma (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

[b] Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

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

[d] Vidējās atšķirības

[e] Pēdējais novērojums ar sekojošu konsekvenci

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

ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), □ 100 000 HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10^6/l, lietot 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā nav atļauts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti.

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

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

Apkopoti dati no POWER 1 un POWER 2						
	48. nedēļa			96. nedēļa		
Rezultāti	Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā n=131	Kontroles grupa n=124	Terapijas atšķirības	Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā n=131	Kontroles grupa n=124	Terapijas atšķirības
HIV RNS < 50 kopijas/ml [a]	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%)[c]	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0)[c]
CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (x 10^6/l)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83.9; 153,4)[c]

[a] Piedēvēšana atbilstoši TLOVR algoritmam

[b] Pēdējais iepriekš veiktais novērojums ar sekojošu konsekvenci

[c] 95% atbilstības intervāls

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

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

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

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

	Mutāciju skaits pirms terapijas[a]				**DRV FC[b] pirms terapijas**			
Atbildreakcija (24. nedēļā HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml %, n/N	**Visas robežas**	**0-2**	**3**	**□ 4**	**Visas robežas**	**□ 10**	**10-40**	**> 40**
Visi pacienti	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
ENF nesaņēmušie/ saņēmušie pacienti [c]	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
ENF nesaņēmušie pacienti [d]	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

[b] EC_{50} kārtas izmaiņas

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

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

Pediatriski pacienti

Klīniskos rezultātus par ART nesaņēmušiem 12–17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem skatīt Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg tablešu zāļu aprakstā.

ART saņēmuši pediatriski 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 pediatriski pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 20 kg. Šie pacienti divas reizes dienā lietoja darunavīru/ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem 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 $\log_{10}$, salīdzinot ar pētījuma sākumu.

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

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

[a] Piedēvēšana atbilstoši TLOVR algoritmam.

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

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

ART saņēmuši pediatriski pacienti vecumā no 3 līdz < 6 gadiem

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

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

[a] Atbilstoši TLOVR algoritmam.

[b] NC=F

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

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Klīniskajā pētījumā ar 36 grūtniecēm (18 katrā grupā) tika izvērtēta darunavīra/ritonavīra (600/100 mg divas reizes dienā vai 800/100 mg vienu reizi dienā) lietošana kombinācijā ar pamata terapiju otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Viroloģiskā atbildes reakcija saglabājās abās grupās visu pētījuma periodu. 31 grūtniecei, kuras turpināja antiretrovirālo terapiju līdz dzemdībām, piedzimušajiem zīdaiņiem nenovēroja transmisiju no mātes uz bērnu. 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 vienlaicīgi ar ritonavīru, tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un HIV-1 inficētiem pacientiem. HIV-1 inficētiem pacientiem darunavīra iedarbība bija spēcīgāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Pastiprinātu darunavīra iedarbību uz HIV-1 inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem subjektiem, var izskaidrot ar augstāku α_1 skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas α_1 skābo glikoproteīnu un paaugstinās plazmas koncentrācija.

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

Uzsūkšanās

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

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

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

Izkliede

95% darunavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Darunavīrs saistās galvenokārt ar plazmas α_1 skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izkliedes daudzums vienam bija 88,1 ± 59,0 l (vidēji ± SD) un palielinājās par 131 ± 49,9 l (vidēji ± 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 izoformu CYP3A4. ^{14}C-darunavīra pētījums ar veseliem brīvprātīgajiem pierādīja, ka lielāko radioaktivitātes daļu plazmā pēc 400/100 mg darunavīra ar ritonavīru reizes devas nodrošina sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam identificēti vismaz 3 oksidatīvie darunavīra metabolīti. Visiem konstatēta aktivitāte pret savvaļas HIV, kas ir 10 reizes mazāka par darunavīra aktivitāti.

Eliminācija

Pēc 400/100 mg ^{14}C-darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās ^{14}C-darunavīra devas var atrast izkārnījumos un urīnā. Neizmainītā veidā izkārnījumos un urīnā atrod apmēram 41,2% un attiecīgi 7,7% darunavīra devas. Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, darunavīra terminālās eliminācijas pusperiods bija apmēram 15 stundas.
Darunavīra viena paša (150 mg) intravenozais klīrenss bija 32,8 l/h, bet kopā ar zemas devas ritonavīru – 5,9 l/h.

Speciālas populācijas

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

Terapiju iepriekš saņēmušiem 14 pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz < 20 kg darunavīra farmakokinētika, to 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 darunavīru/ritonavīru pa 800/100 mg. Tādēļ tādas pašas vienu reizi dienā lietojamas 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 ≥ 100 x 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 10^6/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, vecumā ≥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 ^{14}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 klīrenss 30-60 ml/min, n=20) nav būtiski izmainīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Darunavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Atkārtotu devu pētījums ar darunavīru kombinācijā ar ritonavīru (600/100 mg) divreiz dienā, uzrādīja, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā subjektiem ar mēreniem (*Child-Pugh* klase A, n=8) un vidējiem (*Child-Pugh* klase B, n=8) aknu darbības traucējumiem bija salīdzināma ar koncentrāciju 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 nesaistītā darunavīra daļu grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, nesaistītā (t.i. aktīvā) darunavīra farmakokinētiskie parametri bija mazāk samazināti grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

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

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

[a] n=11 ar AUC_{12h}

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

Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SN)	**Grūtniecības otrais trimestris (n=17)**	**Grūtniecības trešais trimestris (n=15)**	**Pēcdzemdību periods (6–12 nedēļas) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC_{24h}, ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min}, ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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

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

darunavīra C_{max}, AUC_{24h} un C_{min} bija attiecīgi par 29%, 32% un 50% zemākas, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pētījumā ar žurkām *corpora lutea* skaits un implantācija bija samazināta, ja pastāvēja toksicitāte mātītei. Citādāk, lietojot darunavīra devas līdz 1000 mg/kg/dienā (AUC-0,5-kārtīgi) un devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām cilvēkam, pētījumā ar žurkām nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Lietojot darunavīru vienu pašu žurkām un trušiem un vienlaicīgi ar ritonavīru pelēm, šajā devu līmenī teratogēniska iedarbība netika konstatēta. Iedarbība bija mazāka, nekā lietojot ieteicamās klīniskās devas cilvēkam. Vērtējot prenatālo un postnatālo attīstību žurkām, darunavīrs viens pats un kombinācijā ar ritonavīru jaundzimušajiem izraisīja pārejošas ķermeņa masas samazināšanās pazīmes, un bija neliela aizkavēšanās acu un ausu atvēršanās laikā. Darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru radīja mazuļu skaita samazināšanos, kas uzrādīja pārsteidzošu atbildes reakciju laktācijas 15. dienā un samazinātu mazuļu dzīvildzi laktācijas laikā. 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, darunavīru 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 atkarīgas 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 eliminmāciju, 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 mikrokodolu testos *in vivo* pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Nātrija cietes glikolāts
Hipromeloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi
Izmantošanas derīguma termiņš pēc ABPE pudeles pirmās atvēršanas reizes: 100 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 480 tabletēm un 480 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 480 tabletēm un 480 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 480 tabletes.

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 240 tabletēm un 240 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 240 tabletēm un 240 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 60 un 240 tabletes.

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 30, 60 un 120 tabletēm un 120 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 30, 60 un 120 tabletēm un 120 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 30 un 120 tabletes.

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 30 un 60 tabletēm un 60 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 30 un 60 tabletēm un 60 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 30, 60 un 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

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

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes

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

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes

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

EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 4. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. septembris

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 Viatris 400 mg apvalkotās tabletes
Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

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

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 19,2 x 9,6 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV4".

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete (tablete).
Baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas aptuveni 21,2 x 10,6 mm lielas apvalkotās tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV8".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg tabletes var lietot, lai nodrošinātu piemērotas dozēšanas shēmas, ārstējot HIV-1 infekciju šādiem pieaugušiem un pediatriskiem 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 (*DRV-RAM*), kam HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 100 000 kopijas/ml un CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas x 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 sākta ārstēšana ar darunavīru, pacientiem jāiesaka nemainīt devu, zāļu formu un nepārtraukt ārstēšanos, pirms tam to nepārrunājot ar veselības aprūpes speciālistu.

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

Devas

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

ART nesaņēmuši pieauguši pacienti
Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa 800 mg vienu reizi dienā, lietojot vienlaicīgi ar 150 mg kobicistata vienu reizi dienā vai 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā, vienlaicīgi ar uzturu. Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg tabletes var izmantot, lai izveidotu lietošanas shēmu pa 800 mg vienu reizi dienā.

ART lietojuši pieauguši pacienti
Ieteicamā dozēšanas shēma ir šāda:

- ART iepriekš saņēmušiem pacientiem bez mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*)*, kuru plazmā HIV-1 RNS koncentrācija ir < 100 000 kopijas/ml un kam CD4+ šūnu skaits ir ≥ 100 šūnas x 10^6/l (skatīt 4.1. apakšpunktu), zāles var lietot pa 800 mg vienreiz dienā vienlaicīgi ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā vai 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ēšanas laikā. Darunavīra 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 darunavīra divas reizes dienā vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā ēšanas laikā. Skatīt Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg vai 600 mg tablešu zāļu aprakstu.

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

ART nesaņēmuši pediatriski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)
Ieteicamā deva ir 800 mg vienu reizi dienā, lietojot vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā, vienlaicīgi ar uzturu vai 800 mg vienu reizi dienā kopā ar 150 mg kobicistata vienu reizi dienā kopā ar uzturu (pusaudžiem no 12 gadu vecuma). Vienu reizi dienā lietojamo 800 mg devu shēmas veidošanai var lietot Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg tabletes. Kopā ar darunavīru lietojamā kobicistata deva par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav noskaidrota.

ART saņēmuši pediatriski pacienti (3–17 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)
Kopā ar darunavīru lietojamā kobicistata deva par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav noskaidrota.

Ieteicamās devu shēmas ir šādas:

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

- Visiem citiem ART saņēmušiem pacientiem vai ja nav iespējama pārbaude attiecībā uz HIV-1 genotipu ieteicamā devu shēma ir aprakstīta Darunavir Viatris 75, 150, 300 un 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

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

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

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

Ja pacientam četru stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un kobicistata vai ritonavīra kombinācijas deva. Ja pacientam vemšana ir bijusi vairāk nekā četras stundas pēc šo zāļu lietošanas, viņam nav jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un kobicistata vai 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. Smagi aknu darbības traucējumi var radīt darunavīra ekspozīcijas pieaugumu un tā lietošanas drošuma profila pasliktināšanos. Šī iemesla dēļ darunavīru nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klase C) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

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

Informāciju par kobicistatu lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

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

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

Darunavir Viatris 400 un 800 mg tabletes nav piemērotas šai pacientu populācijai. Pieejamas citas zāļu formas, skatīt Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg vai 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 Darunavir Viatris un kobicistatu vai mazas devas ritonavīru 30 minūšu laikā pēc maltītes beigām. Pārtikas veids neietekmē darunavīra kopējo iedarbību (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

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

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

Darunavīrs, kura iedarbība pastiprināta ar vai nu ritonavīru, vai kobicistatu, inhibē tādu aktīvo vielu eliminmāciju, 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 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),
- sildenafils, lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafils,
- 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 400 mg vai 800 mg vienmēr jālieto perorāli vienlaicīgi 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 α_1 skābā glikoproteīna. Šī piesaistīšanās pie olbaltumvielas ir atkarīga no zāļu koncentrācijas, un tas liecina par piesaistīšanās piesātināmību. Tādēļ nevar izslēgt to zāļu izspiešanu no saistības ar olbaltumvielu, kas stipri saistās pie α_1 skābā glikoproteīna (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*), ≥ 100 000 HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10^6/l, lietot darunavīru nav atļauts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kombinācijas ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPTS), kas neparedz □ 2 NRTI lietošanu, šajā populācijā nav pētītas. Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

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

Grūtniecība

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

Ir pierādīts, ka grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī darunavīra/kobicistata lietošana pa 800/150 mg vienreiz dienā panāk zemu darunavīra kopējo iedarbību un ka darunavīra C_{min} līmenis samazinās 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 pacientiem virs 65 gadu vecumam ir ierobežota, jāievēro piesardzība, lietojot darunavīru gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk novēro pavājinātu aknu darbību 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, taču ne tikai tie.

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

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

Hepatotoksicitāte

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

Pirms sākt terapiju ar darunavīru kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru, jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi, bet terapijas laikā pacienti jāuzrauga. Pacientiem ar hronisku hepatītu, cirozi vai pacientiem, kuriem pirms terapijas ir paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver pastiprināta AsAT/AlAT līmeņa kontrole, īpaši dažu sākotnējo darunavīra, 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 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). Kobicistats nav pētīts pacientiem, kam tiek veikta dialīze, tāpēc šiem pacientiem nevar sniegt ieteikumus par darunavīra/kobicistata lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

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

Kaulu nekroze

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

Imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms

Uzsākot kombinētu antiretrovirālu terapiju (KART) HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskās infekcijas izraisītājiem, rezultātā izraisot smagu klīnisku stāvokli vai esošo simptomu pasliktināšanos. Tipiskos gadījumos šādu reakciju novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jāizvērtē jebkurš

iekaisuma simptoms, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Papildus klīniskos pētījumos ar darunavīra un ritonavīra mazu devu vienlaicīgu lietošanu tika novērotas *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivācija.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* 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 vienlaicīgi 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.

Efavirenzs kombinācijā ar pastiprinātu darunavīru var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min}. Ja efavirenzs jālieto kombinācijā ar darunavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā. Skatīt Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg un 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).

Darunavir Viatris satur nātriju

Darunavir Viatris 400 mg un 800 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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 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.

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 nopietnus un/vai dzīvībai bīstamus notikumus (šaurs terapeitiskais indekss; skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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 kontrindikācijas un ieteikumus šajā apakšpunktā iepriekš). 150 mg kobicistata, lietoti vienlaicīgi 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 kobicistatu ir vienādi, lietots termins "pastiprināts darunavīrs".

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

MIJIEDARBĪBA UN IETEIKTĀ DEVA, LIETOJOT KOMBINĀCIJĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc to terapeitiskās grupas	**Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās pārmaiņas (%)**	**Ieteikumi par lietošanu vienlaikus**
HIV ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI		
Integrāzes ķēdes pārneses inhibitori		
Dolutegravīrs	dolutegravīra AUC ↓ 22% dolutegravīra C_{24h} ↓ 38% dolutegravīra C_{max} ↓ 11% darunavīrs ↔* * Izmantojot starppētījumu salīdzinājumus ar vēsturiskajiem farmakokinētikas datiem	Pastiprināto darunavīru 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.
Nukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Didanozīns 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↓ 9% didanozīna C_{min} NN didanozīna C_{max} ↓ 16% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↔ darunavīra C_{max} ↔	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 vienlaicīgi ar uzturu.
Tenofovīra disoproksils 245 mg vienu reizi dienā‡	tenofovīra AUC ↑ 22% tenofovīra C_{min} ↑ 37% tenofovīra C_{max} ↑ 24% # darunavīra AUC ↑ 21% # darunavīra C_{min} ↑ 24% # darunavīra C_{max} ↑ 16% (tenofovīra ↑ izraisa ietekme uz MDR-1 transportu nieru kanāliņos)	Lietojot 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 mijiedarbība, lietojot šos līdzekļus vienlaikus ar pastiprināto darunavīru.	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 emtricitabīna vai lamivudīna devas pielāgošanai

Nenukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirenzs 600 mg reizi dienā	efavirenza AUC ↑ 21% efavirenza C_{min} ↑ 17% efavirenza C_{max} ↑ 15% [#] darunavīra AUC ↓ 13% [#] darunavīra C_{min} ↓ 31% [#] darunavīra C_{max} ↓ 15% (efavirenza ↑ izraisa CYP3A inhibīcija) (darunavīra ↓ izraisa CYP3A inducēšana)	Lietojot darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju vienlaikus ar efavirenzu, var būt indicēta ar pastiprinātu efavirenza sistēmisko iedarbību saistītas centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmju klīniska uzraudzība. Efavirenzs kombinācijā ar vienu reizi dienā lietotu darunavīra/ritonavīra 800/100 mg devu var izraisīt suboptimālu darunavīra C_{min}. Ja efavirenzs jālieto kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, jāizmanto shēma, kas paredz 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Etravirīns 100 mg divas reizes dienā	etravirīna AUC ↓ 37% etravirīna C_{min} ↓ 49% etravirīna C_{max} ↓ 32% darunavīra AUC ↑ 15% darunavīra C_{min} ↔ darunavīra C_{max} ↔	Darunavīra kombināciju ar mazas devas ritonavīru un 200 mg etravirīna divas reizes dienā var lietot, devu nepielāgojot. Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā	nevirapīna AUC ↑ 27% nevirapīna C_{min} ↑ 47% nevirapīna C_{max} ↑ 18% [#]darunavīrs: koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem (nevirapīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija)	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar nevirapīnu, devu nepielāgojot. Lietošana vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Rilpivirīns 150 mg vienu reizi dienā	rilpivirīna AUC ↑ 130% rilpivirīna C_{min} ↑ 178% rilpivirīna C_{max} ↑ 79% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 11% darunavīra C_{max} ↔	Pastiprinātu darunavīru un rilpivirīnu var lietot, devu nepielāgojot.

HIV proteāzes inhibitori (PI) – nelietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†		
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā	atazanavīra AUC ↔ atazanavīra C_{min} ↑ 52% atazanavīra C_{max} ↓ 11% # darunavīra AUC ↔ # darunavīra C_{min} ↔ # darunavīra C_{max} ↔ Atazanavīrs: salīdzinot atazanavīru/ritonavīru pa 300/100 mg vienu reizi dienā un 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 300 mg atazanavīra vienu reizi dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju var lietot vienlaikus ar atazanavīru, devu nepielāgojot. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Indinavīrs 800 mg divas reizes dienā	indinavīra AUC ↑ 23% indinavīra C_{min} ↑ 125% indinavīra C_{max} ↔ # darunavīra AUC ↑ 24% # darunavīra C_{min} ↑ 44% # darunavīra C_{max} ↑ 11% Indinavīrs: salīdzinot indinavīru/ritonavīru 800/100 mg divas reizes dienā ar indinavīru/darunavīru/ritonavīru 800/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 800 mg indinavīra divas reizes dienā	Lietojot vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju, nepanesības gadījumā indinavīra deva var būt jāpielāgo no 800 mg divas reizes dienā līdz 600 mg divas reizes dienā. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Sahinavīrs 1000 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↓ 26% # darunavīra C_{min} ↓ 42% # darunavīra C_{max} ↓ 17% sahinavīra AUC ↓ 6% sahinavīra C_{min} ↓ 18% sahinavīra C_{max} ↓ 6% Sahinavīrs: salīdzinot sahinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā ar sahinavīru/darunavīru/ritonavīru 1000/400/100 mg divas reizes dienā. Darunavīrs: salīdzinot darunavīru/ritonavīru pa 400/100 mg divas reizes dienā un darunavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 1000 mg sahinavīra divas reizes dienā	Darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju nav ieteicams lietot vienlaikus ar sahinavīru. Darunavīru, ko lieto vienlaikus ar kobicistatu, nedrīkst lietot kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem, kuru farmakokinētika ir jāpastiprina, vienlaikus lietojot CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HIV proteāzes inhibitori (PI) – lietojot vienlaikus ar ritonavīru mazā devā†		
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133,3 mg divas reizes dienā	lopinavīra AUC ↑ 9% lopinavīra C_{min} ↑ 23% lopinavīra C_{max} ↓ 2% darunavīra AUC ↓ 38%‡ darunavīra C_{min} ↓ 51%‡ darunavīra C_{max} ↓ 21%‡ lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C_{min} ↑ 13% lopinavīra C_{max} ↑ 11% darunavīra AUC ↓ 41% darunavīra C_{min} ↓ 55% darunavīra C_{max} ↓ 21% ‡ pamatojoties uz vērtībām, kas nav normalizētas pēc devas	Tā kā darunavīra sistēmiskā iedarbība (AUC) mazinās par 40%, precīzas šīs kombinācijas devas nav noteiktas. Tādēļ pastiprināta darunavīra lietošana vienlaikus ar kombinēto lopinavīra/ritonavīra preparātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
CCR5 ANTAGONISTS		
Maraviroks 150 mg divas reizes dienā	maraviroka AUC ↑ 305% maraviroka C_{min} NN maraviroka C_{max} ↑ 129% darunavīra, ritonavīra koncentrācijas bija atbilstošas vēsturiskiem datiem	Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, maraviroka devai ir jābūt 150 mg divas reizes dienā.
α1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTS		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir sagaidāms, ka darunavīrs palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un alfuzosīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS		
Alfentanils	Nav pētīta. Alfentanila metabolismu mediē CYP3A, tāpēc pastiprinātais darunavīrs to varētu inhibēt.	Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un monitorēt ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risku.
PRETSTENOKARDIJAS/ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons Amiodarons Bepridils 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 vienlaicīgi ar šiem antiaritmiskajiem līdzekļiem, ieteicams ievērot piesardzību un, ja iespējams, kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju. Pastiprinātā darunavīra un amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns 0,4 mg viena reizes deva	digoksīna AUC ↑ 61% digoksīna C_{min} NN digoksīna C_{max} ↑ 29% (digoksīna ↑ izraisa iespējama P-gp inhibīcija)	Digoksīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, tādēļ tad, ja pacients vienlaikus lieto pastiprināto darunavīru terapiju ieteicams sākt ar iespējami mazāko digoksīna devu. Digoksīna deva jāpalielina ļoti uzmanīgi, līdz rodas vēlamā klīniskā iedarbība, un vienlaikus jāvērtē pacienta vispārējais klīniskais stāvoklis.

ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā	klaritromicīna AUC ↑ 57% klaritromicīna C_{min} ↑ 174% klaritromicīna C_{max} ↑ 26% # darunavīra AUC ↓ 13% # darunavīra C_{min} ↑ 1% # darunavīra C_{max} ↓ 17% 14-OH-klaritromicīna koncentrācija, lietojot to kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru, nebija nosakāma. (klaritromicīna ↑ izraisa CYP3A inhibīcija un iespējama P-gp inhibīcija)	Klaritromicīnu lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, jāievēro piesardzība. Informācija par ieteicamo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem atrodama klaritromicīna zāļu aprakstā.
ANTIKOAGULANTI/ANTIAGREGANTI		
Apiksabāns 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): darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg viena deva: dabigatrāna AUC ↑ 72% dabigatrāna C_{max} ↑ 64% darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā: dabigatrāna AUC ↑ 18% dabigatrāna C_{max} ↑ 22% darunavīrs/kobicistats 800/150 mg viena deva: dabigatrāna AUC ↑ 164% dabigatrāna C_{max} ↑ 164% darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienu reizi dienā: dabigatrāna AUC ↑ 88% dabigatrāna C_{max} ↑ 99% Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, pastiprinātā darunavīra un tikagrelora vienlaicīgas lietošanas gadījumā var palielināties tikagrelora koncentrācijas (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija).	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	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra un tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klopidogrels	Paredzams, ka klopidogrela vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru pazeminās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var vājināt klopidogrela antiagreganta 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.
ANTIKONVULSANTI		
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_{min} ↑ 54% karbamazepīna C_{max} ↑ 43% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 15% darunavīra C_{max} ↔	Nav ieteicama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Ja darunavīrs/ritonavīrs jālieto vienlaikus ar karbamazepīnu, pacientiem jāuzrauga iespējamo ar karbamazepīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās. Jānosaka karbamazepīna koncentrācija, un tā deva jāpalielina, līdz panākta adekvāta reakcija. Pamatojoties uz analīzes rezultātiem, karbamazepīna deva darunavīra/ritonavīra lietošanas gadījumā var būt jāmazina par 25% līdz 50%. Karbamazepīna un vienlaicīgi 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)	Pastipinātā darunavīra un klonazepāma vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība.
ANTIDEPRESANTI		
Paroksetīns 20 mg vienu reizi dienā	paroksetīna AUC ↓ 39% paroksetīna C_{min} ↓ 37% paroksetīna C_{max} ↓ 36% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↔ #darunavīra C_{max} ↔	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.
Sertralīns 50 mg vienu reizi dienā	sertralīna AUC ↓ 49% sertralīna C_{min} ↓ 49% sertralīna C_{max} ↓ 44% #darunavīra AUC ↔ #darunavīra C_{min} ↓ 6% #darunavīra C_{max} ↔ Atšķirībā no datiem par darunavīru/ritonavīru, darunavīrs/kobicistats var paaugstināt šo antidepresantu koncentrāciju plazmā (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija).	
Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons	Pastiprinātā darunavīra un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta antidepresanta koncentrācija plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un šo antidepresantu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.

PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns	Pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, vienlaicīgi ar kobicistatu lietots darunavīrs varētu paaugstināt metformīna koncentrāciju plazmā. (MATE1 inhibīcija)	Pacientus, kuri lieto darunavīru vienlaicīgi ar kobicistatu, ieteicams rūpīgi novērot, un viņiem ieteicams pielāgot metformīna devu. (Tas neattiecas uz darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru)
PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI		
Domperidons	Nav pētīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar pastiprināto darunavīru ir kontrindicēta.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Vorikonazols	Nav pētīta. Ritonavīrs var mazināt vorikonazola koncentrāciju plazmā. (CYP450 enzīmu inducēšana) Lietojot vienlaikus ar darunavīru, ko lieto vienlaicīgi 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	Nav pētīta. Pastiprinātais darunavīrs var paaugstināt pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā, un posakonazols, izavukonazols, itrakonazols vai flukonazols var paaugstināt darunavīra koncentrāciju. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Jāievēro piesardzība un ieteicama klīniska novērošana. Ja nepieciešama lietošana vienlaicīgi, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
Klotrimazols	Nav pētīta. Klotrimazola sistēmiska lietošana vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru var paaugstināt darunavīra un/vai klotrimazola koncentrāciju plazmā un palielināt darunavīra AUC_{24h} ↑ 33% (pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko modeli)	
ZĀLES PRET PODAGRU		
Kolhicīns	Nav pētīta. Vienlaicīga kolhicīna un pastiprinātā darunavīra lietošana var pastiprināt kolhicīna iedarbību. (CYP3A un/vai P-gp inhibīcija)	Ja pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību nepieciešama ārstēšana ar pastiprināto darunavīru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai ārstēšanu ar kolhicīnu pārtraukt. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem kolhicīna un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga ordinēšana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
ZĀLES PRET MALĀRIJU		
Artemeters/ Lumefantrīns 80/480 mg, 6 devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	artemetera AUC ↓ 16% artemetera C_{min} ↔ artemetera C_{max} ↓ 18% dihidroartemizinīna AUC ↓ 18% dihidroartemizinīna C_{min} ↔ dihidroartemizinīna C_{max} ↓ 18% lumefantrīna AUC ↑ 175% lumefantrīna C_{min} ↑ 126% lumefantrīna C_{max} ↑ 65% darunavīra AUC ↔ darunavīra C_{min} ↓ 13% darunavīra C_{max} ↔	Pastiprinātā darunavīra un artemetera/lumefantrīna kombināciju var lietot, nepielāgojot devu; taču, ievērojot lumefantrīna kopējās iedarbības palielināšanos, kombinācijas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.

LĪDZEKĻI PRET MIKOBAKTĒRIJĀM		
Rifampicīns 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 vienlaicīgi 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).
Rifabutīns 150 mg katru otro dienu	rifabutīna AUC[**] ↑ 55% rifabutīna C_{min}[**] ↑ NN rifabutīna C_{max}[**] ↔ darunavīra AUC ↑ 53% darunavīra C_{min} ↑ 68% darunavīra C_{max} ↑ 39% [**] rifabutīna aktīvo formu (pirmzāles + 25-O-dezacetilmetabolīts) summa Mijiedarbības pētījums liecināja par salīdzināmu rifabutīna dienas devas sistēmisko iedarbību, ārstējot tikai ar 300 mg vienu reizi dienā un 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās) kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru (600/100 mg divreiz dienā), un aktīvā metabolīta 25-*O*-dezacetilrifabutīna dienas devas iedarbība palielinājās aptuveni 10 reizes. Bez tam rifabutīna aktīvo formu (priekšzāles + 25-*O*-dezacetilmetabolīts) summas AUC palielinājās 1,6 reizes, bet C_{max} bija salīdzināms. Nav datu par salīdzinājumu ar references devu pa 150 mg vienu reizi dienā. (Rifabutīns ir CYP3A inducētājs un substrāts.) Tika novērota darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja darunavīrs, ko lietoja vienlaikus ar 100 mg ritonavīra, tika lietots vienlaikus ar rifabutīnu [pa 150 mg katru otro dienu (reizi divās dienās)].	Pacientiem, kas lieto zāles kombinācijā ar darunavīru, ko lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, kombinēto preparātu, rifabutīna deva jāsamazina par 75% parastās devas 300 mg dienā [t.i. 150 mg rifabutīna katru otro dienu (reizi divās dienās)] un jāpastiprina ar rifabutīna lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība. Ja rodas problēmas ar lietošanas drošumu, jāapsver nākamā rifabutīna dozēšanas intervāla palielināšana un/vai rifabutīna līmeņa kontrole. Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu tuberkulozes ārstēšanu pacientiem, kas inficēti ar HIV. Pamatojoties uz darunavīra/ritonavīra drošuma īpašībām, darunavīra sistēmiskās iedarbības palielināšanās dēļ rifabutīna klātbūtnē nav noteikti nepieciešama darunavīra/ritonavīra devas pielāgošana. Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem modeļiem, šāds devas samazinājums, proti, par 75%, piemērojams arī tad, ja pacienti saņem citādas rifabutīna devas, nevis 300 mg dienā. Darunavīra, ko lieto vienlaicīgi ar kobicistatu, un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI		
Dasatinibs Nilotinibs Vinblastīns Vinkristīns	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo pretaudzēju zāļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, var būt paaugstināta šādu zāļu koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar šādu līdzekļu lietošanu parasti saistītās nevēlamās blakusparādības. Kombinējot kādu no šiem pretaudzēju līdzekļiem ar pastiprināto darunavīru, jāievēro piesardzība.
Everolims Irinotekāns		Everolima vai irinotekāna un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo antipsihotisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija var izraisīt komu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns	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.
Lurazidons Pimozīds Sertindols		Pastiprinātā darunavīra un lurazidona, pimozīda vai sertindola vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
β-BLOKATORI		
Karvedilols Metoprolols Timolols	Nav pētīta. Paredzams, ka pastiprinātais darunavīrs paaugstinās šo β-blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 inhibīcija)	Pastiprinātā darunavīra un β-blokatoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams klīnisks monitorings. Jāapsver iespēja lietot mazāku β-blokatora devu.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta. Sagaidāms, ka pastiprinātā darunavīra lietošana palielinās kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šīs zāles vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, ieteicama terapeitiskās iedarbības un blakusparādību klīniskā uzraudzība.

KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību (tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu)	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. Vienlaicīgi lietojot kopā ar pastiprināto darunavīru, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, kas var samazināt kortizola koncentrāciju serumā.	Vienlaicīgi lietojot pastiprināto darunavīru un kortikosteroīdus (visi ievadīšanas veidi), kas metabolizējas ar CYP3A starpniecību, var palielināties sistēmisku kortikosteroīdu efektu, tostarp Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, rašanās risks. Ar CYP3A starpniecību metabolizētu kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, izņemot ja gaidāmais ieguvums pacientam pārsniedz iespējamo risku; tādā gadījumā pacienti ir jānovēro, vai nerodas sistēmiski kortikosteroīdu efekti. Jāapsver lietot citus kortikosteroīdus, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piem., beklometazona lietošana it īpaši ilgstošai lietošanai.
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Deksametazons var mazināt darunavīra koncentrāciju plazmā. (CYP3A inducēšana)	Deksametazons sistēmiski vienlaikus ar pastiprināto darunavīru lietojams piesardzīgi.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta. Vienlaicīga bosentāna un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt darunavīra 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. Darunavīra, ko lieto vienlaicīgi ar kobicistatu, un bosentāna vienlaicīga lietošana nav ieteicama
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)		
NS3-4A proteāzes inhibitori		
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Pastiprinātais darunavīrs var palielināt grazoprevīra iedarbību. (CYP3A un OATP1B inhibīcija).	Pastiprinātā darunavīra un elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka pastiprinātais darunavīrs var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B1/3 inhibīcija).	Pastiprinātā darunavīra un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle *(Hypericum perforatum)*	Nav pētīta. Sagaidāms, ka asinszāle mazinās darunavīra vai tā farmakopastiprinātāja koncentrāciju plazmā. (CYP450 inducēšana)	Pastiprināto darunavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāles preparātus, jāpārtrauc to lietošana un, ja iespējams, jānosaka vīrusu līmenis. Pārtraucot asinszāles preparātu lietošanu, var palielināties darunavīra (un arī ritonavīra) sistēmiskā iedarbība. Inducējošā ietekme var ilgt vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns	Nav pētīta. Sagaidāms, ka, lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, izteikti palielināsies lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Palielināta lovastatīna vai simvastatīna koncentrācija plazmā var izraisīt miopātiju, tai skaitā 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_{min} ↑ ≈5,5-10 reizes atorvastatīna C_{max} ↑ ≈2 reizes # darunavīrs/ritonavīrs atorvastatīna AUC ↑ 290% Ω atorvastatīna C_{max} ↑ 319% Ω atorvastatīna C_{min} NN Ω Ω 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%¶ pravastatīna C_{min} NN pravastatīna C_{max} ↑ 63% ¶ ierobežotā pētījuma dalībnieku apakšgrupā tika novērots pieckārtīgs pieaugums	Ja nepieciešama pravastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo pravastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
Rosuvastatīns 10 mg vienu reizi dienā	rosuvastatīna AUC ↑ 48%‖ rosuvastatīna C_{max} ↑ 144%‖ ‖ pamatojoties uz publicētajiem datiem par darunavīru/ritonavīru rosuvastatīna AUC ↑ 93%§ rosuvastatīna C_{max} ↑ 277%§ rosuvastatīna C_{min} NN§ § ar darunavīru/kobicistatu 800/150 mg	Ja nepieciešama rosuvastatīna lietošana vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, terapiju ieteicams sākt ar mazāko iespējamo rosuvastatīna devu un to palielināt, līdz panākta vēlamā klīniskā iedarbība, vienlaikus kontrolējot lietošanas drošumu.
CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI		
Lomitapīds	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā pastiprinātais darunavīrs varētu paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
H_2-RECEPTORU ANTAGONISTI		
Ranitidīns 150 mg divas reizes dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C_{min} ↔ # darunavīra C_{max} ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar H_2-receptoru antagonistiem, devu nepielāgojot.

IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolims Takrolims Everolims	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. Everolima un pastiprinātā darunavīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI		
Salmeterols	Nav pētīta. Vienlaicīga salmeterola un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt salmeterola koncentrāciju plazmā.	Vienlaikus lietot salmeterolu un pastiprināto darunavīru nav ieteicams. Šī kombinācija var palielināt salmeterola izraisīto uz sirds – asinsvadu sistēmu attiecīgo blakusparādību, tostarp arī QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / ATKARĪBAS NO OPIOĪDIEM ĀRSTĒŠANA		
Metadons individuāla deva no 55 mg līdz 150 mg vienu reizi dienā	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C_{min} ↓ 15% R(-) metadona C_{max} ↓ 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_{min} ↔ buprenorfīna C_{max} ↓ 8% norbuprenorfīna AUC ↑ 46% norbuprenorfīna C_{min} ↑ 71% norbuprenorfīna C_{max} ↑ 36% naloksona AUC ↔ naloksona C_{min} NN naloksona C_{max} ↔	Norbuprenorfīna farmakokinētikas parametrus raksturojošo vērtību palielināšanās klīniskā nozīme nav noteikta. Lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, buprenorfīna devas pielāgošana var nebūt nepieciešama, tomēr ieteicama rūpīga klīniska kontrole attiecībā uz opiātu 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 ieteicama klīniska uzraudzība.

ESTROGĒNU SATUROŠI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Drospirenons Etinilestradiols (3 mg/0,02 mg vienu reizi dienā)	drospirenona AUC ↑ 58%€ drospirenona C_{min} NN€ drospirenona C_{max} ↑ 15%€ etinilestradiola AUC ↓ 30%€ etinilestradiola C_{min} NN€ etinilestradiola C_{max} ↓ 14%€ € ar darunavīru/kobicistatu	Darunavīra un drospirenonu saturoša līdzekļa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija.
Etinilestradiols Noretindrons 35 µg/1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↓ 44%β etinilestradiola C_{min} ↓ 62%β etinilestradiola C_{max} ↓ 32%β noretindrona AUC ↓ 14%β noretindrona C_{min} ↓ 30%β noretindrona C_{max} ↔β β ar darunavīru/ritonavīru	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus. Pacientēm, kas estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga estrogēnu deficīta klīniskās izpausmes.
OPIOĪDU ANTAGONISTI		
Naloksegols	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI		
Erektilās disfunkcijas ārstēšanai Avanafils Sildenafils Tadalafils Vardenafils	Mijiedarbības pētījumā# pēc 100 mg sildenafila vienas devas lietošanas un pēc 25 mg sildenafila vienas devas lietošanas vienlaikus ar darunavīra un ritonavīra mazas devas kombināciju novēroja salīdzināmu sildenafila sistēmisko iedarbību.	Avanafila un pastiprinātā darunavīra kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citi PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaikus ar pastiprināto darunavīru jālieto piesardzīgi. Ja pastiprinātais darunavīrs jālieto vienlaikus ar sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafila reizes devu, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundās, vardenafila reizes devu, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundās vai tadalafilu reizes devā, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundās.
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafils Tadalafils	Nav pētīta. Vienlaicīga sildenafila vai tadalafila lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana var paaugstināt sildenafila vai tadalafila koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafila deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, to lietojot vienlaikus ar pastiprināto darunavīru, nav noteikta. Pastāv lielāka ar sildenafila lietošanu saistīta nevēlamu blakusparādību (tostarp arī redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un ģīboņa) iespēja. Tādēļ pastiprinātā darunavīra lietošana vienlaicīgi ar sildenafilu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga tadalafila lietošana pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai un pastiprinātā darunavīra lietošana nav ieteicama.

PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols 20 mg vienu reizi dienā	# darunavīra AUC ↔ # darunavīra C_{min} ↔ # darunavīra C_{max} ↔	Pastiprināto darunavīru var lietot vienlaikus ar protonsūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.
SEDATĪVIE/ MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspirons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Midazolāms (parenterāli) Zolpidēms	Nav pētīta. Sedatīvos/ miega līdzekļus plaši metabolizē CYP3A. Lietojot vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, var ievērojami paaugstināties šādu zāļu koncentrācija. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, kuru lieto kombinācijā ar nelielām ritonavīra devām, var būtiski paaugstināties šī benzodiazepīna koncentrācija. Dati par parenterāla midazolāma un citu proteāžu inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ļauj domāt par iespējamu midazolāma koncentrācijas plazmā paaugstināšanos 3–4 reizes.	Pastiprinātā darunavīr un sedatīvo/ miega līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība un jāapsver iespēja lietot mazāku sedatīvā/ miega līdzekļa devu. Ja parenterālu midazolāmu lieto vienlaicīgi ar pastiprināto darunavīru, tam jānotiek intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos ar nodrošinātu rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisko aprīkojumu, ja rastos elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Jāapsver iespēja pielāgot midazolāma devu, it īpaši, ja lieto vairāk par vienu midazolāma devu.
Midazolāms (perorāli) Triazolāms		Pastiprinātā darunavīra un triazolāma vai perorāla midazolāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRIEKŠLAICĪGAS EJAKULĀCIJAS ĀRSTĒŠANA		
Dapoksetīns	Nav pētīta.	Pastiprinātā darunavīra lietošana kopā ar dapoksetīnu ir kontrindicēta.
UROLOĢISKĀS ZĀLES		
Fezoterodīns 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 darunavīrs, jāinformē, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo zīdainim iespējamas nevēlamās blakusparādības.

Lai izvairītos no HIV pārnešanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par darunavīra ietekmi uz fertilitāti 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 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 drudzis.

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 darunavīra/ritonavīra 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.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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 (≥ 1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	
Retāk	*Herpes simplex*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk Reti	trombocitopēnija, neitropēnija, anēmija, leikopēnija palielināts eozinofilu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	imūnās sistēmas reaktivēšanās iekaisuma sindroms, paaugstināta jutība (pret zālēm)
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Retāk	hipotireoze, paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona līmenis asinīs
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži Retāk	cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija podagra, anoreksija, samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa, hiperglikēmija, insulīnrezistence, pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis, palielināta ēstgriba, polidipsija, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
Psihiskie traucējumi	
Bieži Retāk Reti	bezmiegs depresija, dezorientācija, trauksme, miega traucējumi, patoloģiski sapņi, nakts murgi, pavājināta dzimumtieksme apjukuma stāvoklis, noskaņojuma pārmaiņas, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži Retāk Reti	galvassāpes, perifērā neiropātija, reibonis letarģija, parestēzijas, hipoestēzija, garšas sajūtas pārmaiņas, uzmanības traucējumi, atmiņas traucējumi, miegainība sinkope, krampji, ageizija, miega fāzu ritma traucējumi

Acu bojājumi	
Retāk	konjunktīvas hiperēmija, sausas acis
Reti	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	*vertigo*
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	miokarda infarkts, stenokardija, pagarināts elektrokardiogrammas QT intervāls, tahikardija
Reti	akūts miokarda infarkts, sinusa bradikardija, palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	hipertensija, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk	elpas trūkums, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums
Reti	iesnas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	caureja
Bieži	vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, dispepsija, nepatīkama sajūta vēderā, flatulence
Retāk	pankreatīts, gastrīts, gastroezofageālā atviļņa 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
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
Retāk	hepatīts, citolītisks hepatīts, aknu steatoze, hepatomegālija, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi un niezoši izsitumi), nieze
Retāk	angioedēma, ģeneralizēti izsitumi, alerģisks dermatīts, nātrene, ekzēma, eritēma, hiperhidroze, svīšana naktī, alopēcija, pinnes, sausa āda, nagu pigmentācija
Reti	DRESS, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformā eritēma, dermatīts, seborejisks dermatīts, ādas bojājumi, kserodermija
Nav zināms	toksiskā epidermas nekrolīze, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	mialģija, osteonekroze, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, artralģija, sāpes ekstremitātē, osteoporoze, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
Reti	skeleta muskuļu stīvums, artrīts, locītavu stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, nierakmeņi, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, proteinūrija, bilirubinūrija, dizūrija, niktūrija, pollakūrija
Reti	samazināts kreatinīna klīrenss nierēs, kristālu nefropātija§
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	erektilā disfunkcija, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
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".

Pieaugušiem pacientiem novērotās darunavīra/kobicistata izraisītās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamības grupa	Nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināta jutība pret zālēm
Retāk	imūnās sistēmas rekonstitūcijas iekaisuma sindroms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	anoreksija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija

Psihiskie traucējumi	
Bieži	patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži Bieži Retāk	caureja, slikta dūša vemšana, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, dispepsija, flatulence, aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās akūts pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži Retāk	paaugstināts aknu enzīmu līmenis hepatīts*, citolītisks hepatīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži Bieži Reti Nav zināms	izsitumi (arī makulāri, makulopapulāri, papulāri, eritematozi, niezoši izsitumi, ģeneralizēti izsitumi un alerģisks dermatīts) angioedēma, nieze, nātrene reakcija uz zālēm ar tādām izpausmēm kā eozinofilija un sistēmiski simptomi*, Stīvensa-Džonsona sindroms* toksiska epidermas nekrolīze*, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži Retāk	muskuļu sāpes osteonekroze*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Reti	kristālu nefropātija*§
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	ginekomastija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži Retāk	nespēks astēnija
Izmeklējumi	
Bieži	paaugstināts kreatīnīna 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 darunavīru un raltegravīru saturošu shēmu grupās nekā pacientiem, kas lietoja darunavīru bez raltegravīra vai raltegravīru bez darunavīra. Izsitumi, kas pēc pētnieka uzskata bija saistīti ar zāļu lietošanu, radās līdzīgi bieži. Pēc zāļu kopējās iedarbības standartizēts izsitumu (visu cēloņu izraisītu) biežums bija attiecīgi 10,9, 4,2 un 3,8 gadījumi uz 100 pacientgadiem (PG); savukārt ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu biežums bija attiecīgi 2,4, 1,1 un 2,3 gadījumi uz 100 PG. Klīniskos pētījumos novērotie izsitumi bija viegli vai vidēji izteikti, un to dēļ terapija netika pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Patoloģija skeleta-muskuļu sistēmā
Lietojot proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošuma vērtējums pēc darunavīra un ritonavīra kombinācijas lietošanas pediatriskiem 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 pediatriski 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 pediatrisks pacients vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no 10 kg līdz < 20 kg (16 dalībnieku ķermeņa masa bija no 15 kg līdz < 20 kg) divas reizes dienā lietoja darunavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai ar mazas devas ritonavīru kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem;
- 12 ar HIV-1 inficēti, ART nesaņēmuši bērni vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ķermeņa masa ir vismaz 40 kg. Šie pacienti kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem vienu reizi dienā saņēma darunavīra tabletes un mazu ritonavīra devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Darunavīra un kobicistata kombinācijas lietošanas drošums pediatriskiem pacientiem ir vērtēts, klīniskajā pētījumā GS-US-216-0128 iesaistot pusaudžus no 12 līdz 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (iepriekš ārstēti, ar viroloģisku nomākumu, n = 7). Šajā pētījumā, analizējot

lietošanas drošumu pusaudžiem un to salīdzinot ar zināmo darunavīra un kobicistata lietošanas drošumu pieaugušajiem, nav atklātas nekādas jaunas ar lietošanas drošumu saistītas problēmas.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kas vienlaikus inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu
Starp 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cilvēkiem akūtas pārdozēšanas pieredze ar darunavīra un kobicistata vai ritonavīra mazas devas kombināciju ir ierobežota. Veseliem brīvprātīgajiem pēc līdz pat 3200 mg iekšķīgi lietojama darunavīra šķīduma vienas reizes devas saņemšanas un līdz pat 1600 mg darunavīra tablešu formas saņemšanas vienlaicīgi 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, hemodialīzei 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 (K_D 4,5 x 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 perifēro asiņu mononukleārajās šūnās un cilvēka monocītos/makrofāgos ar vidējiem EC_{50} rādītājiem robežās no 1,2 līdz 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavīram piemīt pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret plašu HIV-1 grupas M paneli (A, B, C, D, E, F, G) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} rādītājiem robežās no <0,1 līdz 4,3 nM.

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

Rezistence

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

Klīnisko pētījumu dati (pētījuma *TITAN*, kā arī apvienoto pētījuma *POWER* 1, 2 un 3 un pētījuma *DUET* 1 un 2 rezultātu analīzes dati) par pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ART, norāda, ka viroloģiskā atbildreakcija uz darunavīru, to lietojot vienlaicīgi 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_{50} (FC) kārtas palielināšana bija saistīta ar vājāku viroloģisko atbildreakciju. Tika identificēta augstākā un zemākā klīniskā robeža – 10 un 40. Izolāti, kuriem sākotnējā FC nepārsniedz 10, ir jutīgi. Izolāti, kuru FC ir robežās no 10 līdz 40, ir mazāk jutīgi. Izolāti, kuru FC pārsniedz 40, ir rezistenti (skatīt klīniskos rezultātus).

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

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

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

	ARTEMIS 192. nedēļa	*ODIN* 48. nedēļa		*TITAN* 48. nedēļa
	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā n = 343	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā n = 294	Darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā n = 296	Darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā n = 298
Kopējais viroloģisko neveiksmju skaits [a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Pacienti, kam novērots rikošets	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacienti, kam nekad nav novērots vīrusu nomākums	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā beigās, attīstījušās mutācijas pētījuma beigās, n/N				
Primārās (nozīmīgās) PI mutācijas	0/43	1/60	0/42	6/28
PI *RAM*	4/43	7/60	4/42	10/28

Pacientu skaits, kam novērota viroloģiska neveiksme, pa pāriem sakārtoti genotipi pirms pētījuma sākuma un tā beigās, kas uzrāda jutības pret PI zudumu pētījuma beigās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N				
PI				
darunavīrs	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavīrs	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavīrs	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavīrs	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavīrs	0/39	1/58	0/40	0/23
sahinavīrs	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavīrs	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] *IAS-USA* saraksti

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

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

[a] Viroloģiska neveiksme bija definēta kā: nekad nenomākts: apstiprināta HIV-1 RNS < 1 $\log_{10}$ samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli un ≥ 50 kopiju/ml 8. nedēļā; rikošeta: HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml, pēc tam apstiprināts HIV-1 RNS līdz ≥ 400 kopiju/ml vai apstiprināta > 1 $\log_{10}$ HIV-1 RNS palielināšanās, salīdzinot ar zemāko līmeni; lietošanas pārtraukšana ar HIV-1 RNS ≥ 400 kopijas/ml pēdējā vizītē

[b] IAS-USA saraksti

[c] GS-US216-130 pētījumā sākotnējais fenotips nebija pieejams

Krustotā rezistence

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

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

Klīniskie rezultāti

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

Pieaugušie pacienti

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

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

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

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

Darunavīra 800 mg vienu reizi dienā kombinācijas ar 100 mg ritonavīra 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 antiretrovirālu 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.

ARTEMIS						
	48. nedēļa [a]			96. nedēļa [b]		
Rezultāti	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā n = 343	Lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā n = 346	Terapijas atšķirība (atšķirības 95 % TI))	Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā n = 343	Lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā n = 346	Terapijas atšķirība (atšķirības 95 % TI))
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml[c]						
Visi pacienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Pirms terapijas HIV RNS < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Pirms terapijas HIV RNS □ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Pirms terapijas CD4+ šūnu skaits ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

[a] Datus pamato 48. nedēļā veiktās analīzes

[b] Datus pamato 96. nedēļā veiktās analīzes

[c] Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

[d] Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

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

Tas, ka terapija ar darunavīru/ritonavīru nodrošina viroloģisko atbildreakciju, kas bija mazāk efektīva un ir 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.

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

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

ODIN			
Rezultāti	800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā + OPTS n = 294	600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā + OPTS n = 296	Ārstēšanas atšķirība (atšķirība 95% TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml [a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
HIV-1 RNS pirms pētījuma sākuma (kopijas/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
CD4+ šūnu skaits pirms pētījuma sākuma (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Pēc HIV-1 vīrusa celma			
B tips	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
AE tips	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
C tips	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Cits [c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas kopš pētījuma sākuma (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu

[b] Pamato parastais atbildreakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

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

[d] Vidējās atšķirības

[e] Pēdējais novērojums ar sekojošu konsekvenci

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

ART iepriekš saņēmušiem pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), □ 100 000 HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10^6/l, lietot 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā nav atļauts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti.

Pediatriski pacienti

ART nesaņēmuši pediatriski pacienti 12–< 18 gadu vecumā un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg
DIONE ir nemaskēts II fāzes pētījums, lai novērtētu darunavīra un mazas ritonavīra kombinācijas farmakokinētiku, lietošanas drošumu, panesamību un efektivitāti ART nesaņēmušiem ar HIV-1 inficētiem 12–< 18 gadus veciem bērniem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (n = 12). 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 $\log_{10}$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

DIONE	
Rezultāti pēc 48 nedēļām	Darunavīrs/ritonavīrs n = 12
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml[a]	83,3% (10)
CD+ šūnu skaita procentuālās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli[b]	14
Vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas kopš pētījuma sākuma[b]	221
Plazmā novērotās vīrusu slodzes samazināšanās par $\geq 1,0 \log_{10}$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	100%

[a] Pieņēmumi saskaņā ar TLOVR algoritmu.

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

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

ART iepriekš saņēmušiem viroloģiski nomāktiem pusaudžiem 48. nedēļā novērotie viroloģiskie iznākumi	
GS-US-216-0128	
Iznākumi 48. nedēļā	Darunavīrs/kobicistats + vismaz divi NRTI (n = 7)
< 50 HIV-1 RNS kopiju/ml (FDA *Snapshot* algoritms)	85,7% (6)
CD4+ šūnu skaita procentuālo pārmaiņu mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu[a]	-6,1%
CD4+ šūnu skaita pārmaiņu mediāna kopš pētījuma sākuma[a]	-342 šūnas/mm^3

[a] Nav iekļauts (novērojumu dati).

Informāciju par pārējiem klīnisko pētījumu rezultātiem, kas iegūti par ART iepriekš saņēmušiem pieaugušajiem, kā arī bērniem, skatīt Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg vai 600 mg tablešu zāļu aprakstā.

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, kuras turpināja antiretrovirālo terapiju līdz dzemdībām, piedzimušajiem zīdaiņiem nenovēroja transmisiju no mātes uz bērnu. 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 vienlaicīgi ar kobicistatu vai ritonavīru, tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un HIV-1 inficētiem pacientiem. HIV-1 inficētiem pacientiem darunavīra iedarbība bija spēcīgāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Pastiprinātu darunavīra iedarbību uz HIV-1 inficētiem pacientiem, salīdzinot ar veseliem subjektiem, var izskaidrot ar augstāku α_1 skābā glikoproteīna koncentrāciju HIV-1 inficētiem pacientiem, rezultātā palielinās darunavīra saistība ar plazmas α_1 skābo glikoproteīnu un paaugstinās plazmas koncentrācija.

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

Informāciju par kobicistata farmakokinētiskajām īpašībām lasiet kobicistata zāļu aprakstā.

Uzsūkšanās

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

Absolūtā perorālās 600 mg darunavīra (viena paša) reizes devas biopieejamība bija apmēram 37%, 100 mg ritonavīra divreiz dienā klātbūtnē tā palielinājās līdz apmēram 82%. Vidējais ritonavīra farmakokinētiskā pastiprinājuma efekts bija apmēram 14-kārtīga darunavīra sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās, ja 600 mg darunavīra reizes deva tika lietota perorāli vienlaicīgi 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 vienlaicīgi ar kobicistatu vai ritonavīru ēšanas laikā. Ēdiena veids neietekmē darunavīra iedarbību.

Izkliede

95% darunavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Darunavīrs saistās galvenokārt ar plazmas α_1-skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izkliedes daudzums vienam bija 88,1 ± 59,0 l (vidēji ± SD) un palielinājās par 131 ± 49,9 l (vidēji ± 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 izoformu CYP3A4. ^{14}C-darunavīra pētījums ar veseliem brīvprātīgajiem pierādīja, ka lielāko radioaktivitātes daļu plazmā pēc 400/100 mg darunavīra ar ritonavīru reizes devas nodrošina sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam identificēti vismaz 3 oksidatīvie darunavīra metabolīti. Visiem konstatēta aktivitāte pret savvaļas HIV, kas ir 10 reizes mazāka par darunavīra aktivitāti.

Eliminācija

Pēc 400/100 mg ^{14}C-darunavīra un ritonavīra devas, apmēram 79,5% un 13,9% no lietotās ^{14}C-darunavīra devas var atrast izkārnījumos un urīnā. Neizmainītā veidā izkārnījumos un urīnā atrod apmēram 41,2% un attiecīgi 7,7% darunavīra devas. Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, darunavīra terminālās eliminācijas pusperiods bija apmēram 15 stundas.
Darunavīra viena paša (150 mg) intravenozais klīrenss bija 32,8 l/h, bet kopā ar zemas devas ritonavīru – 5,9 l/h.

Speciālas populācijas

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

Terapiju iepriekš saņēmušiem 14 pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 līdz < 6 gadiem un ar ķermeņa masu no vismaz 15 kg līdz < 20 kg darunavīra farmakokinētika, to 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 darunavīru/ritonavīru pa 800/100 mg. Tādēļ tādas pašas vienu reizi dienā lietojamas devas var izmantot iepriekš ārstētiem 12–< 18 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem 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 ≥ 100 x 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 10^6/l (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

	Pieaugušajiem pētījuma GS-US-216-0130 24. nedēļā (atsauces zāles)[a] Vidēji (% no *CV*) *GLSM*	**Pusaudžiem pētījuma GS-US-216-0128 10. dienā (testa zāles)[b] Vidēji (% no *CV*) *GLSM***	***GLSM* attiecība (90% TI) (testa zāles/atsauces zāles)**
n	60[c]	7	
DRV FK rādītāji			
AUC_{tau} (h.ng/ml)[d]	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI FK rādītāji			
AUC_{tau} (h.ng/ml)[d]	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)

C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

[a] 24. nedēļā iegūti intensīvas FK vērtēšanas dati par pacientiem, kuri saņēma 800 mg DRV + 150 mg COBI.
[b] 10. dienā iegūti intensīvas FK vērtēšanas dati par pacientiem, kuri saņēma 800 mg DRV + 150 mg COBI.
[c] Vērtējot AUC_{tau} un C_{tau}, n = 59.
[d] Lai vērtētu AUC_{tau} un C_{tau}, koncentrācijas noteikšanai 24 stundās, pētījumā GS-US-216-0128 kā surogātvērtība tika izmantota koncentrācija pirms devas saņemšanas 0. stundā.
[e] Pētījumā GS-US-216-0130 un GS-US-216-0128 C_{tau} GLSM vērtēšanai n bija attiecīgi 57 un 5.

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

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

Nieru darbības traucējumi
Masas līdzsvara pētījumā ar ^{14}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 klīrenss 30-60 ml/min, n=20) nav būtiski izmainīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Darunavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Atkārtotu devu pētījums ar darunavīru kombinācijā ar ritonavīru (600/100 mg) divreiz dienā, uzrādīja, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā subjektiem ar mēreniem (*Child-Pugh* klase A, n=8) un vidējiem (*Child-Pugh* klase B, n=8) aknu darbības traucējumiem bija salīdzināma ar koncentrāciju 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 nesaistītā darunavīra daļu grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, nesaistītā (t.i. aktīvā) darunavīra farmakokinētiskie parametri bija mazāk samazināti grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/ritonavīra 600/100 mg divas reizes dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļas grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā			
Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidēji ± SN)	**Grūtniecības otrais trimestris** **(n=12)[a]**	**Grūtniecības trešais trimestris** **(n=12)**	**Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas)** **(n=12)**
C_{max}, ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC_{12h}, ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min}, ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

[a] n=11 ar AUC_{12h}

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

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

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

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

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

Pētījumā ar žurkām *corpora lutea* skaits un implantācija bija samazināta, ja pastāvēja toksicitāte mātītei. Citādāk, lietojot darunavīra devas līdz 1000 mg/kg/dienā (AUC-0,5 kārtīgi) un devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām cilvēkam, pētījumā ar žurkām nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Lietojot darunavīru vienu pašu žurkām un trušiem un vienlaicīgi ar ritonavīru pelēm, šajā devu līmenī teratogēniska iedarbība netika konstatēta. Iedarbība bija mazāka, nekā lietojot ieteicamās klīniskās devas cilvēkam. Vērtējot prenatālo un postnatālo attīstību žurkām, darunavīrs viens pats un kombinācijā ar ritonavīru jaundzimušajiem izraisīja pārejošas ķermeņa masas samazināšanās pazīmes, un bija neliela aizkavēšanās acu un ausu atvēršanās laikā. Darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru radīja mazuļu skaita samazināšanos, kas uzrādīja pārsteidzošu atbildes reakciju laktācijas 15. dienā un samazinātu mazuļu dzīvildzi laktācijas laikā. 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, darunavīru 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 atkarīgas 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 eliminmāciju, 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 mikrokodolu testos *in vivo* pelēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Nātrija cietes glikolāts
Hipromeloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

3 gadi
Izmantošanas derīguma termiņš pēc ABPE pudeles pirmās atvēršanas reizes: 100 dienas.

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

3 gadi
Izmantošanas derīguma termiņš pēc ABPE pudeles pirmās atvēršanas reizes: 90 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH Al blisteriepakojums
Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Aukstās formas PVH/Al/OPA Al blisteriepakojums
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

ABPE pudeļu iepakojums
Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 30 un 60 tabletēm un 60 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 30 un 60 tabletēm un 60 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 60 un 100 tabletes.

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojums ar 30 tabletēm un 30 x 1 tableti.
Aukstās formas PVH/Al/OPA-Al blisteriepakojums ar 30 tabletēm un 30 x 1 tableti.
ABPE pudele ar skrūvējamu PP vāciņu; satur 30, 60 un 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

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

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 4. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. septembris

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 DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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.

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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts 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

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums
480 apvalkotās tabletes
480 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
480 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
<Tikai pudelēs> Pēc atvēršanas izmantot 100 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 75 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

480 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/16/1140/005

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZEĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums
240 apvalkotās tabletes
240 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
60 apvalkotās tabletes
240 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
<Tikai pudelei> Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 150 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
240 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
120 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
30 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

<Tikai pudelei> Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 300 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

Blisteriepakojums
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
<Tikai pudelei> Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
<Tikai pudelei> Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums
30 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete

Pudele
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
<Tikai pudelei> Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

[Tikai kastītei:]
Atvēršanas datums:___

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

<Tikai PVH/PE/PVDH Al blisteru iepakojums>
Uzglabājiet temperatūrā līdz 25°C.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Darunavir Viatris 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

ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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
Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes
darunavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus un citus antiretrovirālus medikamentus jau lietojušus pieaugušos, kā arī bērnus, kuriem ir vismaz 3 gadi un kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Darunavīrs 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 Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus

kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder darunavīrs
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni,

sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

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

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem), tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas, acu, locītavu, muskuļu un cita veida iekaisumu. 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);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

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

Darunavir Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktā "Kā lietot Darunavir Viatris".

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc darunavīra lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 Viatris un ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc terapijas sākšanas zāļu devu un zāļu formu nedrīkst mainīt un terapiju nedrīkst pārtraukt, ja to nav norādījis ārsts.

Devas bērniem no 3 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri iepriekš nav lietojuši antiretrovirālos 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 darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Viatris tablešu un cik daudz ritonavīra (kapsulas, tabletes vai šķīdums) bērnam jālieto.

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Deva bērniem no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kas 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 darunavīra kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Viatris tablešu un cik ritonavīra (kapsulu, tablešu vai šķīduma) bērnam ir jālieto. Ir pieejamas arī citu stiprumu tabletes, un ārsts piemērotas dozēšanas shēmas izveidošanai var būt parakstījis noteiktu tablešu kombināciju.
Bērniem vairāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas: konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana divas reizes dienā

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

pārsniedz 40 kilogramus*	600 miligrami darunavīra + 100 miligrami ritonavīra divas reizes dienā

* Attiecībā uz bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārsts noteiks, vai iespējams lietot pa 800 mg Darunavir Viatris vienu reizi dienā. Tas nav iespējams, lietojot šīs 75 mg tabletes. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris zāļu formas.

Lietošana vienu reizi dienā

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Norādījumi bērniem
- Bērnam darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.
- Bērnam jālieto atbilstoša darunavīra un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja darunavīrs ir parakstīts lietošanai divas reizes dienā, bērnam viena deva jālieto no rīta, otrā – vakarā. Jūsu bērna ārsts noteiks piemērotu lietošanas shēmu.
- Bērnam jālieto darunavīrs ēdienreizes laikā. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja to lieto tukšā dūšā. Pārtikas veidam nav nozīmes.
- Bērnam jānorij tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Jums būs nepieciešama cita darunavīra deva, ko ar šo 75 miligramu tablešu palīdzību nav iespējams saņemt. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris tabletes.

Devas pieaugušajiem, kas jau iepriekš ir lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.
  VAI
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Viatris 400 miligramu un 800 miligramu tabletes jālieto, tikai lai veidotu vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Instrukcija pieaugušajiem
- Vienmēr lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru. Bez ritonavīra darunavīrs nevar pareizi darboties.
- Lietojiet 600 miligramu darunavīra no rīta vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet 600 miligramu darunavīra vakarā vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru ēšanas laikā. Bez ēdiena darunavīrs nevar pareizi darboties. Nav svarīgi, kādu ēdienu izvēlaties.
- Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz dzēriena, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Darunavir Viatris 75 miligramu un 150 miligramu tabletes ir izstrādātas lietošanai bērniem, bet dažos gadījumos tās var lietot arī pieaugušie.

Ja esat lietojis Darunavir Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **6 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Viatris un ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana
Ja Jums **četru stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Viatris 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 ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot darunavīru. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelei: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 75 miligramus darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV1".

Darunavir Viatris 75 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 480 tabletēm katrā un plastmasas pudelēs pa 480 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vācija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100+

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus un citus antiretrovirālus medikamentus jau lietojušus pieaugušos, kā arī bērnus, kuriem ir vismaz 3 gadi un kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Darunavīrs 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 Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus

kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder darunavīrs
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni,

sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

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

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem), tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu.* Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas, acu, locītavu, muskuļu un cita veida 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);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

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

Darunavir Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Viatris".

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc darunavīra lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 Viatris un ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc terapijas sākšanas zāļu devu un zāļu formu nedrīkst mainīt un terapiju nedrīkst pārtraukt, ja to nav norādījis ārsts.

Devas bērniem no 3 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri iepriekš nav lietojuši antiretrovirālos 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 darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Viatris tablešu un cik daudz ritonavīra (kapsulas, tabletes vai šķīdums) bērnam jālieto.

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Deva bērniem no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kas 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 darunavīra kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Viatris tablešu un cik ritonavīra (kapsulu, tablešu vai šķīduma) bērnam ir jālieto. Ir pieejamas arī citu stiprumu tabletes, un ārsts piemērotas dozēšanas shēmas izveidošanai var būt parakstījis noteiktu tablešu kombināciju.
Bērniem vairāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas: konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana divas reizes dienā

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

pārsniedz 40 kilogramus*	600 miligrami darunavīra + 100 miligrami ritonavīra divas reizes dienā

* Attiecībā uz bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārsts noteiks, vai iespējams lietot pa 800 mg Darunavir Viatris vienu reizi dienā. Tas nav iespējams, lietojot šīs 150 mg tabletes. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris zāļu formas.

Lietošana vienu reizi dienā

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Norādījumi bērniem
- Bērnam darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.
- Bērnam jālieto atbilstoša darunavīra un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja darunavīrs ir parakstīts lietošanai divas reizes dienā, bērnam viena deva jālieto no rīta, otrā – vakarā. Jūsu bērna ārsts noteiks piemērotu lietošanas shēmu.
- Bērnam jālieto darunavīrs ēdienreizes laikā. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja to lieto tukšā dūšā. Pārtikas veidam nav nozīmes.
- Bērnam jānorij tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Jums būs nepieciešama cita darunavīra deva, ko ar šo 150 miligramu tablešu palīdzību nav iespējams saņemt. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris tabletes.

Devas pieaugušajiem, kas jau iepriekš ir lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.
  VAI
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Viatris 400 miligramu un 800 miligramu tabletes jālieto, tikai lai veidotu vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Instrukcija pieaugušajiem
- Vienmēr lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru. Bez ritonavīra darunavīrs nevar pareizi darboties.
- Lietojiet 600 miligramu darunavīra no rīta vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet 600 miligramu darunavīra vakarā vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru ēšanas laikā. Bez ēdiena darunavīrs nevar pareizi darboties. Nav svarīgi, kādu ēdienu izvēlaties.
- Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz dzēriena, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Darunavir Viatris 75 miligramu un 150 miligramu tabletes ir izstrādātas lietošanai bērniem, bet dažos gadījumos tās var lietot arī pieaugušie.

Ja esat lietojis Darunavir Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **6 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Viatris un ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana
Ja Jums **četru stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Viatris 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 ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot darunavīru. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelei: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 150 miligramus darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV2".

Darunavir Viatris 150 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 240 tabletēm katrā un plastmasas pudelēs pa 60 un 240 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vācija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus un citus antiretrovirālus medikamentus jau lietojušus pieaugušos, kā arī bērnus, kuriem ir vismaz 3 gadi un kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Darunavīrs 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 Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus

kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder Darunavir Viatris
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni,

sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

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

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem),tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas, acu, locītavu, muskuļu un cita veida iekaisumu. 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);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

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

Darunavir Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Viatris".

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Darunavir Viatris lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 Viatris un ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc terapijas sākšanas zāļu devu un zāļu formu nedrīkst mainīt un terapiju nedrīkst pārtraukt, ja to nav norādījis ārsts.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Jums būs nepieciešama cita darunavīra deva, ko ar šo 300 miligramu tablešu palīdzību nav iespējams saņemt. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris tabletes.

Devas pieaugušajiem, kas jau iepriekš ir lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.
  VAI
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Viatris 400 miligramu un 800 miligramu tabletes jālieto, tikai lai veidotu vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Instrukcija pieaugušajiem
- Vienmēr lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru. Bez ritonavīra darunavīrs nevar pareizi darboties.
- Lietojiet divas 300 miligramu darunavīra tabletes no rīta vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet divas 300 miligramu darunavīra tabletes vakarā vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru ēšanas laikā. Bez ēdiena darunavīrs nevar pareizi darboties. Nav svarīgi, kādu ēdienu izvēlaties.
- Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz dzēriena, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Darunavīra 75 miligramu un 150 miligramu tabletes ir izstrādātas lietošanai bērniem, bet dažos gadījumos tās var lietot arī pieaugušie.

Devas bērniem no 3 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri iepriekš nav lietojuši antiretrovirālos 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 darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Viatris tablešu un cik daudz ritonavīra (kapsulas, tabletes vai šķīdums) bērnam jālieto.

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Deva bērniem no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kas 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 darunavīra kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Viatris tablešu un cik ritonavīra (kapsulu, tablešu vai šķīduma) bērnam ir jālieto. Ir pieejamas mazāka stipruma tabletes, un ārsts var būt parakstījis noteiktu tablešu kombināciju, lai izveidotu atbilstošu devu.
Bērniem vairāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas: konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana divas reizes dienā

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

* Attiecībā uz bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārsts noteiks, vai iespējams lietot pa 800 mg Darunavir Viatris vienu reizi dienā. Tas nav iespējams, lietojot šīs 300 mg tabletes. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris zāļu formas.

Lietošana vienu reizi dienā

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Norādījumi bērniem
- Bērnam darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.
- Bērnam jālieto atbilstoša darunavīra un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja darunavīrs ir nozīmēts lietošanai divas reizes dienā, bērnam viena deva jālieto no rīta, otrā – vakarā. Jūsu bērna ārsts noteiks piemērotu lietošanas shēmu.
- Bērnam jālieto darunavīrs ēdienreizes laikā. Darunavīrs 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 Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **6 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Viatris un ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana
Ja Jums **četru stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Viatris 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 ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelei: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 300 miligramus darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons (A tipa), nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV3".

Darunavir Viatris 300 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 30, 60 un 120 tabletēm katrā un plastmasas pudelēs pa 30 un 120 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vācija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus pieaugušos un bērnus (no 3 gadu vecuma un ķermeņa masu vismaz 40 kg):
- kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem;
- noteiktiem pacientiem, kas agrāk jau lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks).

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

2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret kobicistatu vai ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi

cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus
kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder darunavīrs
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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 terapijas un tās LAIKĀ
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc

terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

Bērni un pusaudži
Darunavīrs nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 3 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas mazāka par 15 kg.

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar kobicistatu vai ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem), tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu.* Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas,acu, locītavu, muskuļu un cita veida iekaisumu. 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);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.
Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (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 Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Viatris".

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc darunavīra lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

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

Darunavīra 400 mg tabletes ir paredzētas tikai vienu reizi dienā lietojamo 800 mg devu shēmas veidošanai.

Devas pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)
Parasti darunavīra deva ir 800 miligrami (2 tabletes pa 400 miligramiem Darunavir Viatris vai viena Darunavir Viatris 800 miligramu tablete) reizi dienā.
Jums jālieto darunavīrs katru dienu un vienmēr kombinācijā ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra un ēdienu. Darunavīrs nevar pareizi darboties bez kobicistata vai ritonavīra un ēdiena. Jums jāpaēd vai jāuzkož 30 minūtes pirms darunavīra un kobicistata vai ritonavīra lietošanas. Ēdiena veidam nav nozīmes.
Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Instrukcija pieaugušajiem
- Lietojiet divas 400 miligramu tabletes vienā un tai pašā laikā katru dienu vienā reizē.
- Lietojiet darunavīru vienmēr vienlaicīgi ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ēdienu.
- Norijiet tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Lietojiet citas Jūsu zāles pret HIV kombinācijā ar darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru, kā ieteicis Jūsu ārsts.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
  VAI
- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

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

- Darunavīra parastā deva ir 800 mg (divas darunavīra 400 mg tabletes vai viena darunavīra 800 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.

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

- 800 miligrami darunavīra (divas darunavīra 400 mg tabletes vai viena darunavīra 800 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.
  VAI
- 600 miligrami darunavīra (divas darunavīra 300 mg tabletes vai viena darunavīra 600 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums vispiemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

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

- 800 mg darunavīra (divas darunavīra 400 mg tabletes vai viena darunavīra 800 mg tablete) jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā vienu reizi dienā.
- Darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata.
- Darunavīrs jālieto vienlaicīgi ar ēdienu.
- Tabletes jāieņem, uzdzerot, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Pārējās HIV ārstēšanai paredzētās zāles, kas jālieto kombinācijā ar darunavīru un ritonavīru vai kobicistatu, jālieto saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Ja esat lietojis Darunavir Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **12 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar kobicistatu vai ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 12 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

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

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

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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 mutes iekaisums, čūlas mutē, 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelei: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 400 miligramus darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV4".

Darunavir Viatris 400 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 30 un 60 tabletēm katrā un ABPE pudelēs pa 60 un 100 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vācija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus un citus antiretrovirālus medikamentus jau lietojušus pieaugušos, kā arī bērnus, kuriem ir vismaz 3 gadi un kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg.

Darunavīrs 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 Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu vai pret ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus

kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder Darunavir Viatris
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildu 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 informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

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

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem), tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas, acu, locītavu, muskuļu un cita veida iekaisumu. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, inhalāciju veidā, injicē vai uzklāj uz ādas. Ja nav iespējami citi varianti, šo zāļu lietošana var būt iespējama tikai pēc rūpīgiem medicīniskiem apsvērumiem un Jūsu ārstam cieši kontrolējot kortikosteroīdu blakusefektus;
- *buprenorfīnu/naloksonu* (zāles, lai ārstētu atkarību no opioīdiem);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinēts līdzeklis malārijas ārstēšanai);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (sedatīvie līdzekļi);
- *perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu* (psihisku stāvokļu ārstēšanai).

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

Darunavir Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktu "Kā lietot Darunavir Viatris".

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Darunavir Viatris lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 Viatris un ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Pēc terapijas sākšanas zāļu devu un zāļu formu nedrīkst mainīt un terapiju nedrīkst pārtraukt, ja to nav norādījis ārsts.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Jums būs nepieciešama cita darunavīra un ritonavīra deva, ko ar šo 600 miligramu tablešu palīdzību nav iespējams saņemt. Ir pieejamas citu stiprumu Darunavir Viatris tabletes.

Devas pieaugušajiem, kas jau iepriekš ir lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.
  VAI
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Darunavir Viatris 400 miligramu un 800 miligramu tabletes jālieto, tikai lai veidotu vienu reizi dienā lietojamo 800 miligramu devu.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Instrukcija pieaugušajiem
- Vienmēr lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ritonavīru. Bez ritonavīra darunavīrs nevar pareizi darboties.
- Lietojiet vienu 600 miligramu darunavīra tableti no rīta vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet vienu 600 miligramu darunavīra tableti vakarā vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru ēšanas laikā. Bez ēdiena darunavīrs nevar pareizi darboties. Nav svarīgi, kādu ēdienu izvēlaties.
- Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz dzēriena, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Darunavir Viatris 75 miligramu un 150 miligramu tabletes ir izstrādātas lietošanai bērniem, bet dažos gadījumos tās var lietot arī pieaugušie.

Devas bērniem no 3 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 15 kg un kuri iepriekš nav lietojuši antiretrovirālos 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 darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
Ārsts Jūs informēs, cik daudz Darunavir Viatris tablešu un cik daudz ritonavīra (kapsulas, tabletes vai šķīdums) bērnam jālieto.

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Deva bērniem no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 15 kg, kuri jau ir lietojuši pretretrovīrusu līdzekļus (to noteiks Jūsu bērna ārsts)
Ārsts noteiks nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas (skatīt tabulu). Ārsts noteiks, vai bērnam atbilstoša ir zāļu lietošana vienu vai divas reizes dienā. Šī deva nedrīkst pārsniegt pieaugušajiem ieteicamo devu, kas ir 600 miligrami darunavīra kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā vai 800 miligrami darunavīra vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā. Ārsts Jūs informēs, cik Darunavir Viatris tablešu un cik ritonavīra (kapsulu, tablešu vai šķīduma) bērnam ir jālieto. Mazāka stipruma tabletes ir pieejamas, lai izveidotu atbilstošu devu. Bērniem vairāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas: konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana divas reizes dienā

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

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

Lietošana vienu reizi dienā

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

[a] ritonavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai: 80 miligrami mililitrā

Norādījumi bērniem
- Bērnam darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar ritonavīru. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja ritonavīrs netiek lietots.
- Bērnam jālieto atbilstoša darunavīra un ritonavīra deva divas reizes dienā vai vienu reizi dienā. Ja darunavīrs ir parakstīts lietošanai divas reizes dienā, bērnam viena deva jālieto no rīta, otrā – vakarā. Jūsu bērna ārsts noteiks piemērotu lietošanas shēmu.
- Bērnam jālieto darunavīrs ēdienreizes laikā. Darunavīrs nevar adekvāti iedarboties, ja to lieto tukšā dūšā. Pārtikas veidam nav nozīmes.
- Bērnam jānorij tabletes, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Darunavir Viatris 75 miligramu un 150 miligramu tabletes ir izstrādātas lietošanai bērniem, kuri sver mazāk nekā 40 kilogramus, bet dažos gadījumos arī pieaugušie tās var lietot.

Ja esat lietojis Darunavir Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **6 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Darunavir Viatris un ritonavīra lietošanas Jums ir bijusi vemšana
Ja Jums **četru stundu laikā** pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, pēc iespējas drīzāk kopā ar uzturu jāieņem vēl viena Darunavir Viatris un ritonavīra kombinācijas deva. Ja vemšana Jums ir bijusi **vairāk nekā četras stundas** pēc šo zāļu lietošanas, vēl viena Darunavir Viatris 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 ārstu.

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelei: Pēc pirmās atvēršanas izlietot 100 dienu laikā.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 600 miligramus darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV5".

Darunavir Viatris 600 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 30 un 60 tabletēm katrā un plastmasas pudelēs pa 30, 60 un 90 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Vācija

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00)

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes

darunavirum

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, farmaceitam vai medmāsai.
- 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Darunavir Viatris un kādam nolūkam to lieto

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

Kādam nolūkam to lieto?
Darunavīru lieto, lai ārstētu ar HIV inficētus pieaugušos un bērnus (no 3 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg):
- kas iepriekš nav lietojuši zāles pret retrovīrusiem;
- noteiktiem pacientiem, kas agrāk jau lietojuši zāles pret retrovīrusiem (Jūsu ārsts to noteiks).

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

2. Kas Jums jāzina pirms Darunavir Viatris lietošanas

Nelietojiet Darunavir Viatris šādos gadījumos:
- ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret kobicistatu vai ritonavīru.
- ja Jums ir **smagas aknu problēmas**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības nopietnību. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm
Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
avanafils	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
astemizols vai *terfenadīns*	ārstē alerģijas simptomus
triazolāms un *perorāls* (iekšķīgi lietojams) *midazolāms*	palīdz iemigt un/vai mazina trauksmi
cisaprīds	ārstē dažus kuņģa un zarnu trakta traucējumus
kolhicīns (ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi)	podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai
lurazidons, pimozīds, kvetiapīns vai *sertindols*	psihisku slimību ārstēšanai
melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, *ergotamīns*, *dihidroergotamīns*, *ergometrīns* un *metilergonovīns*	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns	dažu sirds slimību, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
lovastatīns, simvastatīns un *lomitapīds*	pazemina holesterīna līmeni
rifampicīns	dažu infekcijas slimību, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai
kombinētais *lopinavīra/ritonavīra* līdzeklis	līdzeklis pret HIV, kas pieder pie tās pašas zāļu grupas, kurai pieder Darunavir Viatris
elbasvīrs/grazoprevīrs	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
alfuzosīns	palielinātas prostatas ārstēšanai
sildenafils	lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē
tikagrelors	lai palīdzētu apturēt trombocītu salipšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
naloksegols	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
dapoksetīns	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
domperidons	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Darunavir Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Darunavīrs nevar izārstēt HIV infekciju.

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

Darunavīra lietotājiem var rasties izsitumi. Retāk izsitumi var būt izteikti vai, iespējams, dzīvībai bīstami. Ja Jums rodas izsitumi, sazinieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto darunavīru 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 terapijas un tās LAIKĀ
Pārliecinieties, ka esat pārbaudījis sekojošos punktus, un pastāstiet ārstam, ja kaut kas no tālāk minētā attiecas uz Jums.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums darunavīru, Jūsu ārsts izvērtēs, cik nopietna ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **diabēts**. Darunavīrs var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē, drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka to izraisa

organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofīlija**. Darunavīrs 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 atmiršana, 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, celī un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

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

Bērni un pusaudži
Darunavir Viatris 800 mg tabletes nav paredzētas lietošanai bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai kam ķermeņa masa ir mazāka nekā 40 kg.

Citas zāles un Darunavir Viatris
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 darunavīru. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "**Darunavir Viatris nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm**".

Vairumā gadījumu darunavīru 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)]. Darunavīrs ar kobicistatu vai ritonavīru nav pārbaudīts ar visiem PI (proteāžu inhibitoriem), tādēļ to nedrīkst lietot ar citiem HIV PI. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

Darunavīra iedarbība var mazināties, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:
- *fenobarbitālu, fenitoīnu* (novērš krampjus);
- *deksametazonu* (kortikosteroīds);
- *efavirenzu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu, rifabutīnu* (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- *sahinavīru* (HIV infekcijas ārstēšanai).

Darunavīrs var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un Jūsu ārsts, iespējams, gribēs veikt papildu asins analīzes. Pastāstiet 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. Darunavīrs var samazināt to efektivitāti. Dzimstības kontrolei ieteicams izmantot citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu.* Darunavīrs 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, tostarp betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.* Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu alerģijas, astmu, zarnu iekaisuma slimības, ādas, acu, locītavu, muskuļu un cita veida iekaisumu. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, inhalāciju veidā, injicē vai uzklāj uz ādas. Ja nav iespējami citi varianti, šo zāļu lietošana var būt iespējama tikai pēc rūpīgiem medicīniskiem apsvērumiem un Jūsu ārstam cieši kontrolējot kortikosteroīdu blakusefektus;
- *buprenorfīnu/naloksonu* (zāles, lai ārstētu atkarību no opioīdiem);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinēts līdzeklis malārijas ārstēšanai);
- *dasatinibu, 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 papildu asins analīzes, un var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai darunavīra terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.
Pastāstiet 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, 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 trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *metadonu* (atkarības ārstēšanai no opiātiem);
- *karbamazepīnu, klonazepāmu* (novērš krampjus vai ārstē noteikta veida nervu sāpes);
- *kolhicīnu* (podagras vai pārmantotā vidusjūras drudža ārstēšanai);
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu plaušu asinsritē);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, midazolāmu, ko lieto injekcijas veidā, zolpidemu* (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 Viatris kopā ar uzturu un dzērienu
Skatīt 3. punktu ”Kā lietot Darunavir Viatris”.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtnieces nedrīkst lietot darunavīru 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 Viatris, 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 neapkalpojiet mehānismus, ja pēc darunavīra lietošanas Jums ir reibonis.

Darunavir Viatris satur nātriju
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, — būtībā tas ir "nātriju nesaturošs".

3. Kā lietot Darunavir Viatris

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 darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

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

Darunavir Viatris 800 mg tabletes ir paredzētas tikai lietošanai vienu reizi dienā.

Devas pieaugušajiem, kas iepriekš nav lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)
Parasti darunavīra deva ir 800 miligrami (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) reizi dienā.
Jums jālieto darunavīrs katru dienu un vienmēr kombinācijā ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra un ēdienu. Darunavīrs nevar pareizi darboties bez kobicistata vai ritonavīra un ēdiena. Jums jāpaēd vai jāuzkož 30 minūtes pirms darunavīra un kobicistata vai ritonavīra lietošanas. Ēdiena veidam nav nozīmes.
Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru bez ārsta atļaujas.

Instrukcija pieaugušajiem
- Lietojiet vienu 800 miligramu tableti vienā un tai pašā laikā katru dienu vienā reizē.
- Lietojiet darunavīru vienmēr vienlaicīgi ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra.
- Lietojiet darunavīru vienlaicīgi ar ēdienu.
- Norijiet tableti, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Lietojiet citas Jūsu zāles pret HIV kombinācijā ar darunavīru un kobicistatu vai ritonavīru, kā ieteicis Jūsu ārsts.

Deva pieaugušajiem, kas iepriekš lietojuši antiretrovirālas zāles (Jūsu ārsts to noteiks)
Deva ir šāda:
- 800 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 400 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 800 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 150 miligramiem kobicistata vai 100 miligramiem ritonavīra vienu reizi dienā.
  VAI

- 600 miligrami darunavīra (2 tabletes pa 300 miligramiem darunavīra vai viena darunavīra 600 miligramu tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums piemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Devas pretretrovīrusu līdzekļus nelietojušiem bērniem no 3 gadu vecuma kopā ar ritonavīru un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg (to noteiks Jūsu bērna ārsts)
- Darunavīra parastā deva ir 800 mg (divas darunavīra 400 mg tabletes vai viena darunavīra 800 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.

Devas pretretrovīrusu līdzekļus lietojušiem bērniem no 3 gadu vecuma kopā ar ritonavīru un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg (to noteiks Jūsu bērna ārsts)
Deva ir šāda:
- 800 miligrami darunavīra (divas darunavīra 400 mg tabletes vai viena darunavīra 800 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata vienu reizi dienā.
  VAI
- 600 miligrami darunavīra (divas darunavīra 300 mg tabletes vai viena darunavīra 600 mg tablete) vienlaicīgi ar 100 miligramiem ritonavīra divas reizes dienā.

Par Jums vispiemērotāko devu lūdzam konsultēties ar ārstu.

Norādījumi par bērniem no 3 gadu vecuma, zāles lietojot kopā ar ritonavīru, un no 12 gadu vecuma kopā ar kobicistatu, ja ķermeņa masa ir virs 40 kg
- 800 mg darunavīra (divas Darunavir Viatris 400 mg tabletes vai viena Darunavir Viatris 800 mg tablete) jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā vienu reizi dienā.
- Darunavīrs vienmēr jālieto vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vai 150 miligramiem kobicistata.
- Darunavīrs jālieto vienlaicīgi ar ēdienu.
- Tabletes jāieņem, uzdzerot, piemēram, ūdeni vai pienu.
- Pārējās HIV ārstēšanai paredzētās zāles, kas jālieto kombinācijā ar darunavīru un ritonavīru vai kobicistatu, jālieto saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Ja esat lietojis Darunavir Viatris vairāk, nekā noteikts
Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Darunavir Viatris
Ja to pamanāt **12 stundu laikā**, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu. Vienmēr lietojiet to vienlaicīgi ar kobicistatu vai ritonavīru un ēdienu. Ja to pamanāt **pēc 12 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

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

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

Nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris pirms konsultācijas ar ārstu
Pret HIV vērstās zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot Darunavir Viatris. Vispirms jautājiet 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 darunavīru, ārstam ir jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asinsanalīzes ir jāveic biežāk, 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 paribē.

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

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

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja.

Bieži vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):
- vemšana, slikta dūša, sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, dispepsija, meteorisms;
- galvassāpes, nogurums, reibonis, miegainība, nejutīgums, tirpšana vai sāpes plaukstās vai pēdās, spēku zudums, grūtības iemigt.

Retāk vērojamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):
- 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, meteorisms, 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 asinsanalīzē;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- apsārtušas vai sausas acis;
- drudzis, šķidruma izraisīta apakšējo ekstremitāšu tūska, savārgums, aizkaitināmība, sāpes;
- infekcijas simptomi, *herpes simplex*;
- erektilā disfunkcija, krūšu dziedzeru palielināšanās;
- miega traucējumi, miegainība, depresija, trauksme, patoloģiski sapņi, pavājināta dzimumtieksme.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 pacientiem):
- 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 darunavīra 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām 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 Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisteriem, kam vienā pusē ir plastmasa, bet otrā — alumīnijs: uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Blisteriem, kam abās pusēs ir alumīnijs: šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pudelēm: pēc atvēršanas izlietot 90 dienu laikā. Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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 Viatris satur
- Aktīvā viela ir darunavīrs. Katra tablete satur 800 miligramu darunavīra.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, nātrija cietes glikolāts, hipromeloze, magnija stearāts. Apvalks satur daļēji hidrolizētu polivinilspirtu, titāna dioksīdu (E171), makrogolu un talku.

Darunavir Viatris ārējais izskats un iepakojums

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai pelēkbaltas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kam vienā pusē iegravēts burts "M", bet otrā pusē — "DV8".

Darunavir Viatris 800 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir pieejamas blisteriepakojumā pa 30 tabletēm katrā un plastmasas pudelēs pa 30, 60 un 90 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungārija

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories"
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Germany

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

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100+421

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555+

Sverige*
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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