

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (darunavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

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

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

Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART

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

Възрастни пациенти, които са лекувани преди това с ART

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

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

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

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

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

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

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, лекувани с ART, без DRV-RAMs*, при които плазмените нива на HIV-1 РНК са $< 100\,000$ копия/ml и броя на CD4+ клетките е ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.1) може да бъде използвана схема 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна. Таблетките Дарунавир Krka 400 mg или 800 mg могат да се използват за изграждане на схема от 800 mg веднъж дневно. Дозата на друг фармакокинетичен енхансер, който трябва да се използва с дарунавир при деца на възраст под 18 години, не е установена.
- При всички останали пациенти, лекувани с ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на прилагане е описана в Кратката характеристика на продукта Дарунавир Krka 600 mg таблетки.

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

Съвет при пропуснати дози

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

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

Дарунавир не трябва да се прилага при педиатрични пациенти на възраст под 3 години или с тегло под 15 kg (вж. точки 4.4 и 5.3).

Педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART (на възраст под 3 години и с тегло под 15 kg)

Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени в тази популация.

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

Определени са експозициите на дарунавир при юноши на възраст от 12 до 17 години и с тегло поне 40 kg, на които не е прилагана ART, лекувани с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, и е установено, че те са в терапевтичните граници, определени при възрастни, на които се прилага дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно. В резултат на това тъй като дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно също е разрешен за употреба при възрастни, на които е прилагано антиретровирусно лечение, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs)* и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$, същото показание на дарунавир 800 mg веднъж дневно важи и за деца на възраст от 3 до 17 години и с тегло поне 40 kg, на които е прилагано антиретровирусно лечение. Дозата на дарунавир с друг фармакокинетичен енхансер не е установена при тази популация пациенти.

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

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

Дарунавир не трябва да се прилага при деца, с тегло по-малко от 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти. Дарунавир не трябва да се прилага при деца на възраст под 3 години поради съображения за безопасност.

Бременност и раждане

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по класификацията на Child-Pugh).

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

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

- Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).
- Силни индуктори на СYP3A рифампицин и растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Едновременната употреба се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир, ритонавир и кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към СYP3A индукция отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир. Съпътстващо приложение със силни индуктори на СYP3A е противопоказано, тъй като това може да намали експозицията на кобицистат и дарунавир, което води до загуба на терапевтичен ефект. Силните индуктори на СYP3A включват например карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат, инхибира елиминирането на активните вещества, чийто клирънс е силно зависим от СYP3A, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарствени продукти. Следователно съпътстващото лечение с такива лекарствени продукти, за които увеличените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития е противопоказано (отнася се за дарунавир, потенциран, както с ритонавир, така и с кобицистат). Тези активни вещества включват например:

- алфузозин (алфа 1-адренорецепторен антагонист)
- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, лидокаин за системна употреба (антиаритмици/антистенокардни)
- астемизол, терфенадин (антихистамини)
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (подагра) (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревивр (антивирусни средства, директно действащи срещу вируса на

- хепатит С)
- цизаприд (средство, повлияващо стомашно-чревния мотилитет)
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотици/невролептици) (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (седативни/хипнотици) (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил (PDE-5 инхибитори)
- симвастатин и ловастатин (HMG-CoA редуктазни инхибитори) (вж. точка 4.5).
- тикагрелор (тромбоцитни антиагреганти) (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

Дарунавир се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин. Това свързване с протеини е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Следователно, не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с α_1 -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, лекувани с ART – прилагане веднъж дневно

Дарунавир K₇ka, прилаган в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир веднъж дневно при пациенти, лекувани вече с ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК $\geq 100\,000$ копия/ml или брой на CD4+ клетките < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2). Комбинации с оптимизиран основен режим (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от B (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

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

Бременност

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

Старческа възраст

Тъй като за употребата на дарунавир при пациенти на възраст 65 и повече години е налична ограничена информация, трябва да се внимава при предписването на дарунавир на пациенти в

старческа възраст, което е отражение на по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции

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

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

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

Хепатотоксичност

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

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

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

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

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

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

увреждане.

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

Пациенти, страдащи от хемофилия

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

Тегло и метаболитни параметри

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

Остеонекроза

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

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на CART може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуланиопортнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или

влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на CART. Съответни примери са ринит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако е необходимо да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.

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

Взаимодействие с лекарствени продукти

Фармакокинетичен енхансер и съпътстващи лекарства

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

- Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към СYP3A индукция, затова съпътстващата употреба на дарунавир/кобицистат със силни индуктори на СYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3) и не се препоръчва съпътстваща употреба със слаби до умерени индуктори на СYP3A (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на дарунавир/ритонавир или дарунавир/кобицистат с лопинавир/ритонавир, рифампицин и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (St John's wort, *Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).
- За разлика от ритонавир, кобицистат няма никакви индуциращи ефекти върху ензими или транспортни протеини (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание, при промяна на фармакоенхансера от ритонавир на кобицистат по време на първите две седмици от лечението с дарунавир/кобицистат, особено ако дози от всички съпътстващо прилагани лекарствени продукти са били титрирани или коригирани по време на употреба на ритонавир като фармакоенхансер. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на съвместно прилаганото лекарство.

Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Вижте Кратка характеристика на продукта за Дарунавир Krka 600 mg таблетки (вж. точка 4.5).

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на СYP3A и Р-гликопротеин (Р-гр, вж. точки 4.3 и 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от СYP3A. Лекарствените продукти, индуциращи

CYP3A активността се очаква да повишат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до понижаване на плазмените концентрации на тези съединения, следователно понижаването на плазмените концентрации на дарунавир, води до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.3 и 4.4). Индуктори на CYP3A, които са противопоказани, включват рифампицин, жълт кантарион и лопинавир.

Съвместното прилагане на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. Съвместното приложение със силни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва и подлежи на повишено внимание. Тези взаимодействия са описани в таблицата по-долу (напр. индинавир, системни азоли като кетоконазол и клотримазол).

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

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от CYP3A и съвместното приложение с индуктори на CYP3A може да доведе до по-ниска плазмена експозиция на дарунавир от терапевтичната. Дарунавир, потенциран с кобицистат е по-чувствителен към CYP3A индукция, отколкото дарунавир, потенциран с ритонавир: съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A (напр. жълт кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точка 4.3). Съвместното прилагане на дарунавир/кобицистат, със слаби до умерени индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц, етравирин, невирапин, боцепревир, телапревир, флутиказон и бозентан) не се препоръчва (вж. таблицата на взаимодействията по-долу).

Същите препоръки са приложими за съвместното приложение със силни инхибитори на CYP3A4, независимо от това дали дарунавир е потенциран с ритонавир или с кобицистат (вж. точката по-горе).

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

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

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

Общият усилващ фармакокинетичен ефект на ритонавир се изразява в приблизително 14 пъти повишаване на системната експозиция на дарунавир, когато единична доза от 600 mg дарунавир е приложена перорално в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Едновременното прилагане на кобицистат 150 mg с дарунавир 800 mg, веднъж дневно подобрява фармакокинетичните параметри на дарунавир по съпоставим начин с ритонавир (вж. точка 5.2). Следователно, дарунавир трябва да бъде използван единствено в комбинация с фармакокинетичен енансер (вж. точка 5.2).

Клинично изпитване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, демонстрира повишение на активността на CYP2C9 и CYP2C19 и инхибиране на активността на CYP2D6 в присъствието на дарунавир/ритонавир, което вероятно се дължи на наличието на ниска доза ритонавир. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се

метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което би могло да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното прилагане на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2C9 (като варфарин) и CYP2C19 (като метадон), може да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което би могло да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

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

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

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

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

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

Таблица на взаимодействията

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир или кобицистат се използва като фармакокинетичен енансер. Следователно препоръките за съпътстващо лечение с дарунавир могат да бъдат различни в зависимост дали съединението е потенцирано с ритонавир или с кобицистат. Нито едно от проучванията за лекарствени взаимодействия, представени в таблицата по-долу не е провеждано с дарунавир, потенциран с кобицистат. Важат същите препоръки, освен ако изрично не е посочено. За допълнителна информация относно кобицистат, се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

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

В таблицата по-долу е посочен специфичният фармакокинетичен енансер, когато препоръките

се различават.

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

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Интегразни инхибитори		
Долутегравир	долутегравир AUC ↓ 22% долутегравир C _{24h} ↓ 38% долутегравир C _{max} ↓ 11% дарунавир ↔* *Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни.	Потенциран дарунавир и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.
Елвитегравир	елвитегравир AUC ↔ елвитегравир C _{min} ↔ елвитегравир C _{max} ↔ дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 17% дарунавир C _{max} ↔	Дозата на елвитегравир трябва да бъде 150 mg веднъж дневно, когато дарунавир, приложен съвместно с ниска доза ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) се използва в комбинация с елвитегравир. Дарунавир, приложен съвместно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с други антиретровирусни средства, които изискват потенциране с фармакоенхансер, тъй като препоръките за дозиране за такава комбинация не са установени. Фармакокинетиката и препоръките за дозиране при други дози дарунавир или с елвитегравир/кобицистат не са установени. Следователно едновременното приложение на дарунавир с ниски дози ритонавир, различни от 600/100 mg два пъти дневно и елвитегравир не се препоръчва. Едновременното приложение на дарунавир с ниски дози ритонавир и елвитегравир в присъствието на кобицистат не се препоръчва.

Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижаване в плазмената концентрация на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Потенциран дарунавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Потенциран дарунавир и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин се прилага на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на потенциран дарунавир по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C _{min} ↑ 24% #дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир с потенциран дарунавир може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства. Дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с потенциран дарунавир.	Потенциран дарунавир може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата. Дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на емтрицитабин и ламивудин.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		

Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C _{min} ↑ 17% ефавиренц C _{max} ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ефавиренц от СУРЗА инхибиране) (↓ дарунавир от СУРЗА индукция)	При комбинирането на ефавиренц с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, може да бъде показано клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C _{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4). Не се препоръчва едновременната употреба с <u>дарунавир, приложен съвместно</u>
Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C _{min} ↓ 49% етравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин <u>200 mg два пъти дневно</u> , може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с дарунавир, приложен съвместно с кобицисат (вж. точка 4.4).
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от СУРЗА инхибиране)	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба с дарунавир, приложен съвместно с кобицисат (вж. точка 4.4).
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	Потенциран дарунавир и рилпивирин може да се използва без адаптиране на дозата.
HIV протеазни инхибитори (PI) – без едновременно прилагане на ниска доза ритонавир[†]		

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

Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C _{min} ↑ 23% лопинавир C _{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38%‡ дарунавир C _{min} ↓ 51%‡ дарунавир C _{max} ↓ 21%‡	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, едновременното приложение на потенциран дарунавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↑ 13% лопинавир C _{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C _{min} ↓ 55% дарунавир C _{max} ↓ 21% ‡ базирано на стойности, които не са ненормализирани за дози	
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирук 150 mg два пъти дневно	маравирук AUC ↑ 305% маравирук C _{min} ND маравирук C _{max} ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирук трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с потенциран дарунавир.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква дарунавир да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на потенциран дарунавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медуира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от потенциран дарунавир	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или късна респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системно) Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Потенциран дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с потенциран дарунавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации. Потенциран дарунавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, лидокаин за системна употреба, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).

Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-гр)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с потенциран дарунавир. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↑ 1% #дарунавир C _{max} ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с дарунавир/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-гр).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с потенциран дарунавир. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Апиксабан Дабигатран етексилат Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите. (CYP3A и/или P-гр инхибиране)	Не се препоръчва използването на потенциран дарунавир с тези антикоагуланти.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при съвместното му приложение с потенциран дарунавир.	Препоръчва се да се проследява международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се комбинира с потенциран дарунавир.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на CYP450 ензими)	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти. Употребата на тези лекарствени продукти с дарунавир/кобицистат е противопоказана (вж. точка 4.3).

<p>Карбамазепин 200 mg два пъти дневно</p>	<p>карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C_{min} ↑ 54% карбамазепин C_{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{min} ↓ 15% дарунавир C_{max} ↔</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата за дарунавир/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на дарунавир/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир. Употребата на карбамазепин с дарунавир, приложен съвместно с кобицистат е противопоказана</p>
<p>АНТИДЕПРЕСАНТИ</p>		
<p>Пароксетин 20 mg веднъж дневно</p> <p>Сертралин 50 mg веднъж дневно</p> <p>Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон</p>	<p>пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C_{min} ↓ 37% пароксетин C_{max} ↓ 36% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C_{min} ↔ #дарунавир C_{max} ↔ сертралин AUC ↓ 49% сертралин C_{min} ↓ 49% сертралин C_{max} ↓ 44% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C_{min} ↓ 6% #дарунавир C_{max} ↔</p> <p>За разлика от данните с дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат може да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране).</p> <p>Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)</p>	<p>В случай на едновременно прилагане на антидепресанти с потенциран дарунавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с потенциран дарунавир, трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта.</p> <p>Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на потенциран дарунавир с тези антидепресанти; възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.</p>
<p>АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА</p>		
<p>Метформин</p>	<p>Не е проучено. Въз основа на теоретични съображения, съвместното приложение на дарунавир с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на метформин. (MATE1 инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и коригиране на дозата метформин при пациенти, които приемат дарунавир, едновременно с кобицистат. (не се отнася за дарунавир съвместно с ритонавир)</p>
<p>АНТИМИКОТИЦИ</p>		

Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими) Концентрацията на вориконазол може да се повишава или понижава, когато е приложен с дарунавир, съвместно с кобицистат. (инхибиране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с потенциран дарунавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно	кетоконазол AUC ↑ 212% кетоконазол C _{min} ↑ 868% кетоконазол C _{max} ↑ 111% #дарунавир AUC ↑ 42% #дарунавир C _{min} ↑ 73% #дарунавир C _{max} ↑ 21% (CYP3A инхибиране)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение, когато се комбинира с потенциран дарунавир. Когато е необходимо едновременното приложение, дневната доза кетоконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Флуконазол Позаконазол	Не е проучено. Потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците (P-gr инхибиране) и позаконазол или флуконазол може да повишат концентрацията на дарунавир. (CYP3A инхибиране)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение.
Итраконазол	Не е проучено. Съпътстващо системно приложение на итраконазол и потенциран дарунавир, може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и итраконазол. (CYP3A инхибиране)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение, когато се комбинира с потенциран дарунавир. Когато е необходимо едновременното приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Клотримазол	Не е проучено. Съпътстващо системно приложение на клотримазол и потенциран дарунавир, може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основано на популяционен фармакокинетичен модел)	Когато се изисква едновременно приложение на клотримазол, се препоръчва повишено внимание и клинично наблюдение.
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстваща употреба на колхицин и потенциран дарунавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-гликопротеин инхибиране)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на потенциран дарунавир. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане едновременното приложение на колхицин с потенциран дарунавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
<p>Артемeтер/ Лумeфантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час</p>	<p>артемeтер AUC ↓ 16% артемeтер C_{min} ↔ артемeтер C_{max} ↓ 18% дихидроартемизинин AUC ↓ 18% дихидроартемизинин C_{min} ↔ дихидроартемизинин C_{max} ↓ 18% лумeфантрин AUC ↑ 175% лумeфантрин C_{min} ↑ 126% лумeфантрин C_{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{min} ↓ 13% дарунавир C_{max} ↔</p>	<p>Комбинацията на потенциран дарунавир и артемeтер/лумeфантрин може да се прилага без адаптиране на дозата, но поради повишаване на експозицията на лумeфантрин комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание.</p>
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
<p>Рифампицин Рифапентин</p>	<p>Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.</p>	<p>Комбинирането на рифапентин с потенциран дарунавир не се препоръчва.</p> <p>Комбинирането на рифампицин с потенциран дарунавир е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

<p>Рифабутин 150 mg веднъж на два дни</p>	<p>рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C_{min}** ↑ ND рифабутин C_{max}** ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ** сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-О-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сумата от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} остава в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на дарунавир и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)</p>	<p>Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи комбинацията с дарунавир, съвместно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на дарунавир/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg дневно. Едновременното приложение на дарунавир, заедно с кобицистат и рифабутин не се препоръчва.</p>
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус</p>	<p>Не е проучено. Очаква се едновременното приложение с потенцирания дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременното приложение с потенциран дарунавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с потенциран дарунавир. Съпътстващата употреба на еверолимус и потенциран дарунавир не се препоръчва.</p>
АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА		

Тикагрелор	Не е проучено. Съвместното приложение с потенциран дарунавир може да доведе до значително повишаване на експозицията на тикагрелор.	Съпътстващото приложение на потенциран дарунавир с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3). Употребата на други антитромбоцити, които не се повлияват от СУР инхибиране или индукция (напр. празугрел) е препоръчителна.
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (СУР3А инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (СУР3А, СУР2D6 инхибиране и/или Р-gp)	Може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти, когато се прилагат съвместно с потенциран дарунавир. Съпътстващото приложение на потенциран дарунавир и луразидон, пимозид или
β-БЛОКЕРИ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се потенциран дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (СУР2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на съвместно приложение на потенциран дарунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокери.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. Потенциран дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на блокери на калциевите канали. (СУР3А и/или СУР2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с потенциран дарунавир.
КОРТИКОСТЕРОИДИ		

<p>Кортикостероиди, метаболитирани предимно чрез СУР3А (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)</p>	<p>Флутиказон: в едно клинично проучване, в което капсули ритонавир 100 mg два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато присъщите нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир все още са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с потенциран дарунавир, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А (напр. флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди) може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от СУР3А метаболита, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.</p>
<p>Дексаметазон (системен)</p>	<p>Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (СУР3А индукция)</p>	<p>Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с потенциран дарунавир.</p>
<p>ЕНДОТЕЛИН-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</p>		
<p>Бозентан</p>	<p>Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на бозентан. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (СУР3А индукция)</p>	<p>Когато се прилага съпътстващо с дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Не се препоръчва съвместното приложение на дарунавир, едновременно с кобицистат и бозентан.</p>
<p>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)</p>		

NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	Потенциран дарунавир може да повиши експозицията на гразопревир. (СУР3А и ОАТР1В инхибиране)	Съпътстващата употреба на потенциран дарунавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Телапревир 750 mg на всеки 8 часа	телапревир AUC ↓ 35% телапревир C _{min} ↓ 32% телапревир C _{max} ↓ 36% дарунавир AUC ₁₂ ↓ 40% дарунавир C _{min} ↓ 42% дарунавир C _{max} ↓ 40%	Не се препоръчва съвместно прилагане на дарунавир с ниски дози ритонавир и теллапревир.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C _{min} ↓ 35% боцепревир C _{max} ↓ 25% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C _{min} ↓ 59% дарунавир C _{max} ↓ 36%	Не се препоръчва съвместно прилагане на потенциран дарунавир и боцепревир.
Симепревир	симепревир AUC ↑ 159% симепревир C _{min} ↑ 358% симепревир C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↑ 18% дарунавир C _{min} ↑ 31% дарунавир C _{max} ↔ Дозата на симепревир в това проучване на взаимодействията е 50 mg, когато се използва съвместно в комбинация с дарунавир/ритонавир, в сравнение с доза от 150 mg в групата със самостоятелно приложение на симепревир.	Не се препоръчва съвместната употреба на потенциран дарунавир и симепревир.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир или неговия фармакоенхансер. (СУР450 индукция)	Потенциран дарунавир не трябва да се използва съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуцираният ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		

Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с потенциран дарунавир. (СУР3А инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно съпътстващата употреба на потенциран дарунавир с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C _{max} ↑ ≈2 пъти #дарунавир	Когато е желателно да се приложат аторвастатин и потенциран дарунавир се препоръчва да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Може да бъде направено постепенно увеличение на дозата аторвастатин в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81%¶ правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% ¶ до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и потенциран дарунавир се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желанния клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% розувастатин C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни	Когато е необходимо приложение на розувастатин и потенциран дарунавир се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желанния клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
H2-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Потенциран дарунавир може да се прилага в комбинация с H2-рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при съвместното им приложение с потенциран дарунавир. (СУР3А инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично проследяване нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстваща употреба на потенциран дарунавир и еверолимус.
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		

Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и потенциран дарунавир може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и потенциран дарунавир не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови нежелани събития със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24% Комбинацията дарунавир/кобицистат може да повиши плазмените концентрации на метадон (вж. КХП за кобицистат).	Когато се започва едновременно прилагане с потенциран дарунавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/налуксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% налуксон AUC ↔ налуксон C _{min} ND налуксон C _{max} ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се прилага с потенциран дарунавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↓ 44% етинилестрадиол C _{min} ↓ 62% етинилестрадиол C _{max} ↓ 32% норетиндрон AUC ↓ 14% норетиндрон C _{min} ↓ 30% норетиндрон C _{max} ↔	Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат съвместно с потенциран дарунавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ ТИП 5 (PDE-5)		

<p>За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил</p>	<p>В едно изпитване за лекарствени взаимодействия#, е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган съвместно с дарунавир и ниска доза ритонавир.</p>	<p>Комбинацията на аванафил и потенциран дарунавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с потенциран дарунавир трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстваща употреба на потенциран дарунавир със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 10 mg за 72 часа.</p>
<p>За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил</p>	<p>Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония и потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с потенциран дарунавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Следователно, едновременната употреба на потенциран дарунавир и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с</p>
<p>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</p>		
<p>Омепразол 20 mg веднъж дневно</p>	<p>#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C_{min} ↔ #дарунавир C_{max} ↔</p>	<p>Потенциран дарунавир може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.</p>
<p>СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ</p>		

<p>Бупиرون Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерален) Золпидем</p> <p>Мидазолам (перорален) Триазолам</p>	<p>Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизират от СУРЗА. Едновременното приложение с потенциран дарунавир може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти.</p> <p>Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с потенциран дарунавир, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от съпътстващата употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4 кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага потенциран дарунавир съвместно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците.</p> <p>Ако потенциран дарунавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение, в случай на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.</p> <p>Приложението на потенциран дарунавир с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
--	---	--

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

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

нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло
редки	ринорея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алопеция, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себорееен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка

пелки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза
-------	---

Нежелани реакции, съобщени с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

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

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

Метаболитни параметри

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

Нарушения на мускулно-скелетната система

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

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

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

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

Кървене при пациенти с хемофилия

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

Педиатрична популация

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

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

Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е подобен на профила,

наблюдаван при популацията от възрастни.

Други специални популации

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Няма специфичен антидот при предозиране с дарунавир. Лечението на предозиране с дарунавир се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако има показания, елиминирането на неабсорбираното активно вещество може да бъде постигнато чрез предизвикване на повръщане.

Приложението на активен въглен може също да се използва за подпомагане отстраняването на неабсорбираното активно вещество. Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки

мононуклеарни клетки от периферна кръв и човешки моноцити/макрофаги със стойности на медианата на EC₅₀ от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк панел от HIV-1 група M (A, B, C, D, E, F, G) и група O- първични изолати, със стойности на EC₅₀ вариращи от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на EC₅₀ са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 µM до > 100 µM.

Резистентност

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS Седмица 192	ODIN Седмица 48		TITAN Седмица 48
	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=294	дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=296	дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации ^b като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b Списъци на IAS-USA

Кръстосана резистентност

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

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

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

Клинични данни

Фармакокинетичният потенциращ ефект на фармакокинетичен ехансер различен от ритонавир върху дарунавир е оценен във фаза I проучване при здрави индивиди, на които е прилаган дарунавир 800 mg в комбинация с ритонавир 100 mg или друг фармакокинетичен ехансер веднъж дневно. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в стационарно състояние са съпоставими, когато са потенцирани с ритонавир.

Възрастни пациенти

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

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

рамена е използван фиксиран основен режим, съставен от тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

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

ARTEMIS						
	Седмица 48 ^a			Седмица 96 ^b		
Резултати	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика между леченията (95% CI от разликата)	Дарунави р/ ритонавир 800/100 m g веднъж дневно N=343	Лопинавир /ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика между леченията (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК <50 копия/ml ^c Всички пациенти	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
С HIV- РНК < 100 000 на изходно ниво	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
С HIV- РНК ≥ 100 000 на изходно	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
С изходен брой CD4+ клетки < 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
С изходен брой CD4+ клетки ≥ 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
Медиана на промяната в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

a Данни, базирани на анализи на седмица 48

b Данни, базирани на анализи на седмица 96

c Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

e При незавършване се отбелязва неуспех: пациентите, които са прекъснали по-рано се отбелязват с промяна,

равна на 0

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

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

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

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

c Субтипове А1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

d Разлика в средните стойности

e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

На седмица 48 от лечението с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно не е

демонстрирано превъзходство на вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml (в предварително определена 12% граница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ITT и OP.

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

Педиатрични пациенти

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

DIONE е открито, Фаза II проучване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с ниска доза ритонавир при 12 HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години и с минимално тегло 40 kg, които не са лекувани с ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е дефиниран като намаляване на вирусния товар на плазмената HIV-1 РНК с поне 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

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

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма.

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

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

Бременност и раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 34 бременни жени (17 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 29-те пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими данни за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат или ритонавир, са оценени при здрави възрастни доброволци и при пациенти, инфектирани с HIV-1.

Експозицията на дарунавир е по-висока при пациенти, инфектирани с HIV-1, отколкото при здравите индивиди. Повишената експозиция на дарунавир при пациенти, инфектирани с HIV-1, в сравнение със здравите индивиди, може да бъде обяснена с по-високите концентрации на α_1 -кисел гликопротеин (AAG) при пациентите, инфектирани с HIV-1, което води до по-голямо свързване на дарунавир с плазмения α_1 -кисел гликопротеин и следователно до по-високи плазмени концентрации.

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

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

Абсорбция

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

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

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

Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

Специални популации

Педиатрична популация

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

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

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

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

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

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

Старческа възраст

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

Пол

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

Бъбречно увреждане

Резултатите от едно проучване за баланс на масите с ^{14}C -дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменен. Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява

значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl между 30-60 ml/min, n=20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Бременност и раждане

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

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n=11)^a	Трети триместър на бременността (n=11)	След раждане (6-12 седмици) (n=11)
C _{max} , ng/ml	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC _{12h} , ng.h/ml	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C _{min} , ng/ml ^b	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

^a n=10 за AUC_{12h}

^b с изключение на C_{min} стойността под LLOQ, n=10 за след раждане

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n=16)	Трети триместър на бременността (n=14)	След раждане (6-12 седмици) (n=15)
C _{max} , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC _{24h} , ng.h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C _{min} , ng/ml ^a	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

^a n=12 след раждане, n=15 по време на втория триместър и n=14 по време на третия триместър

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория

триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{\max} , AUC_{24h} и C_{\min} са съответно 28%, 24% и 17% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{\max} , AUC_{24h} и C_{\min} са съответно 19%, 17% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{\max} , AUC_{24h} и C_{\min} са съответно 34%, 34% и 32% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{\max} , AUC_{24h} и C_{\min} са съответно 31%, 35% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

възрастни плъхове.

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

Дарунавир е оценен за канцерогенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове се наблюдават фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза. Прилагането на дарунавир не води до статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към неоплазми на щитовидната жлеза. При най-високите изследвани дози, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчителните терапевтични дози.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

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

Филмово покритие

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

400 mg филмирани таблетки:

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

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

800 mg филмирани таблетки:

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

400 mg филмирани таблетки:

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

800 mg филмирани таблетки:

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

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Krka 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир (darunavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Дарунавир Krka 600 mg филмирани таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават. Тази

дозова форма не е подходяща за приложение при дози под 600 mg. С този продукт не е възможно да се прилагат всички педиатрични дози. Налична са и таблетки с друго количество на активното вещество и други лекарствени форма на дарунавир.

Възрастни пациенти, на които е прилагана ART

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

Схема на прилагане 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, приемани с храна, може да се прилага при пациенти, с предишна експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти, но без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (darunavir resistance associated mutations, DRV-RAM)* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетки ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. Кратка характеристика на продукта за Дарунавир Krka 400 mg и 800 mg таблетки).

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

Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART

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

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

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

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

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

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

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

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

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

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

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

^a ритонавир перорален разтвор: 80 mg/ml

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

Съвет при пропуснати дози

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

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрични пациенти

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

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

Определени са експозициите на дарунавир при юноши на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, на които не е прилагана ART, лекувани с дарунавир 800 mg веднъж дневно, и е установено, че са в терапевтичните граници, определени при възрастни, на които се

прилага дарунавир 800 mg веднъж дневно. В резултат на това тъй като дарунавир веднъж дневно също е разрешен за употреба при възрастни, на които е прилагано антиретровирусно лечение, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM)* и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$, същото показание на дарунавир веднъж дневно важи и за деца на възраст от 3 до 17 години и с минимално тегло 15 kg, на които е прилагано антиретровирусно лечение.

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

Бременност и раждане

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

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

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

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

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

Едновременна употреба на дарунавир и ниска доза ритонавир с активни вещества, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези активни вещества включват например:

- алфузозин (алфа 1-адренорецепторен антагонист)
- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, лидокаин за системна употреба (антиаритмици/антистенокардни)
- астемизол, терфенадин (антихистамини)
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (подагра) (вж. точка 4.5)
- ерго производни (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир (антивирусни средства, директно действащи срещу вируса на хепатит С)
- цизаприд (средство, повлияващо стомашно-чревния мотилитет)
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотици/невролептици) (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (седативни/хипнотици) (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил (PDE-5 инхибитори)
- симвастатин и ловастатин (HMG-CoA редуктазни инхибитори) (вж. точка 4.5).
- тикагрелор (тромбоцитни антиагреганти) (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Дарунавир трябва да бъде използван единствено в комбинация с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енхансер (вж. точка 5.2).

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

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

Пациенти, преминали ART – прилагане веднъж дневно

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

Педиатрична популация

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

Бременност

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

Старческа възраст

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

Тежки кожни реакции

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

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

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

Хепатотоксичност

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

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

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

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Пациенти, страдащи от хемофилия

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

Тегло и метаболитни параметри

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

Остеонекроза

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

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

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

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

Взаимодействие с лекарствени продукти

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

Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

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

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

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

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

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

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир/ритонавир

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

Таблица на взаимодействията

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

диапазона 80-125%.

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

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC ↓ 22% долутегравир C _{24h} ↓ 38% долутегравир C _{max} ↓ 11% дарунавир ↔* * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и долутегравир могат да се използват без адаптиране на дозата.

Елвитегравир	елвитегравир AUC ↔ елвитегравир C _{min} ↔ елвитегравир C _{max} ↔ дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 17% дарунавир C _{max} ↔	Дозата на елвитегравир трябва да бъде 150 mg веднъж дневно, когато дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) се използва в комбинация с елвитегравир. Фармакокинетиката и препоръките за дозиране при други дози дарунавир или с елвитегравир/кобици стат не са установени. Следователно едновременното приложение на дарунавир с ниски дози ритонавир, различни от 600/100 mg два пъти дневно и елвитегравир не се препоръчва. Едновременното приложение на дарунавир с ниски дози ритонавир и елвитегравир в присъствието на кобицистат не се препоръчва.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижение в плазмените концентрации на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмената концентрация на дарунавир не изглежда да е клинично значим. Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и ралтегравир, може да се използва без
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		

Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Едновременно приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и диданозин може да се използва без адаптиране на дозата. Диданозин е приложен на празен стомах, като трябва да се прилага 1 час преди или 2 часа след приема на дарунавир/ритонавир по време на хранене.
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% #дарунавир AUC ↑ 21% #дарунавир C _{min} ↑ 24% #дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовир от ефекта върху MDR-1 транспорта в бъбречните тубули)	При комбиниране на тенофовир с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да е необходимо проследяване на бъбречните функции, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не е проучено. Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI зидовудин, емтрицитабин, ставудин, ламивудин, които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP450, не се очакват взаимодействия при комбинирането им с дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир.	Дарунавир, приложен едновременно с ниска доза ритонавир, може да се използва с тези NRTI без адаптиране на дозата.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	ефавиренц AUC ↑ 21% ефавиренц C _{min} ↑ 17% ефавиренц C _{max} ↑ 15% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15% (↑ ефавиренц от CYP3A инхибиране) (↓ дарунавир от CYP3A индукция)	При комбинирането на ефавиренц с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се наложи клинично наблюдение на токсичността върху централната нервна система, свързана с повишената експозиция на ефавиренц. Приложението на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимална C _{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Етравирин 100 mg два пъти дневно	етравирин AUC ↓ 37% етравирин C _{min} ↓ 49% етравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, и етравирин <u>200 mg</u> <u>два пъти дневно</u> може да се прилага без адаптиране на дозата.
Невирапин 200 mg два пъти дневно	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47% невирапин C _{max} ↑ 18% #дарунавир: концентрациите са в съответствие с историческите данни. (↑ невирапин от СУРЗА инхибиране)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата.
Рилпивирин 150 mg веднъж дневно	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и рилпивирин, може да се използва без адаптиране на дозата.
<i>HIV протеазни инхибитори (PI) – без съвместно прилагане на ниска доза ритонавир †</i>		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно	атазанавир AUC ↔ атазанавир C _{min} ↑ 52% атазанавир C _{max} ↓ 11% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔ Атазанавир: атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно сравнено с атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно; Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в комбинация с атазанавир 300 mg веднъж дневно	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и атазанавир, може да се използва без адаптиране на дозата.
Индинавир 800 mg два пъти дневно	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C _{min} ↑ 125% индинавир C _{max} ↔ #дарунавир AUC ↑ 24% #дарунавир C _{min} ↑ 44% #дарунавир C _{max} ↑ 11% Индинавир: индинавир/ритонавир 800/100 mg два пъти дневно сравнено с индинавир/дарунавир/ритонавир 800/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация с индинавир 800 mg два пъти дневно	Случаите на непоносимост могат да са основание за адаптиране на дозата на индинавир от 800 mg два пъти дневно на 600 mg два пъти дневно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.

Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↓ 26% #дарунавир C _{min} ↓ 42% #дарунавир C _{max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C _{min} ↓ 18% саквинавир C _{max} ↓ 6% Саквинавир: саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно, сравнено със саквинавир/дарунавир/ритонавир 1 000/400/100 mg два пъти дневно Дарунавир: дарунавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно, сравнено с дарунавир/ритонавир 400/100 mg в комбинация със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно.	Не се препоръчва комбинирането на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, със саквинавир.
<i>HIV протеазни инхибитори (PI) - (със съвместно прилагане на ниска доза ритонавир) †</i>		
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно Лопинавир/ритонавир 533/133,3 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C _{min} ↑ 23% лопинавир C _{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38%‡ дарунавир C _{min} ↓ 51%‡ дарунавир C _{max} ↓ 21%‡ лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↑ 13% лопинавир C _{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C _{min} ↓ 55% дарунавир C _{max} ↓ 21% ‡ базирано на стойности, които не са ненормализирани за дози	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите доза за комбинацията не са установени. Следователно, съпътстващото приложение на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3)
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирок 150 mg два пъти дневно	маравирок AUC ↑ 305% маравирок C _{min} ND маравирок C _{max} ↑ 129% дарунавир, ритонавир концентрациите са в съответствие с историческите данни	Дозата маравирок трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с дарунавир с ниска доза ритонавир.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква дарунавир да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (СУРЗА инхибиране)	Едновременното приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		

Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.	Съпътстващата употреба на дарунавир и ниска доза ритонавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или късна респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системно) Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Дарунавир се очаква да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации. Дарунавир, едновременно приложен с ниска доза ритонавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, лидокаин за системна употреба, хинидин или ранолазин са противопоказани (вж. точка 4.3).
Дигоксин 0,4 mg единична доза	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C _{min} ND дигоксин C _{max} ↑ 29% (↑ дигоксин от възможното инхибиране на P-gp)	Като се има предвид тесния терапевтичен индекс на дигоксин, се препоръчва първоначално да се предпише най-ниската му възможна доза в случай, че дигоксин се прилага на пациенти на терапия с дарунавир/ритонавир. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желанния клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.
АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	кларитромицин AUC ↑ 57% кларитромицин C _{min} ↑ 174% кларитромицин C _{max} ↑ 26% #дарунавир AUC ↓ 13% #дарунавир C _{min} ↑ 1% # дарунавир C _{max} ↓ 17% концентрации на 14-ОН-кларитромицин не се долавят, когато се комбинира с дарунавир/ритонавир (↑ кларитромицин от CYP3A инхибиране и възможно инхибиране на P-gp).	Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир
АНТИКОАГУЛАНТИ		

Апиксабан Дабигатран етексилат Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на дарунавир с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите. (CYP3A и/или P- <i>gp</i> инхибиране).	Не се препоръчва едновременното приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и с тези антикоагуланти.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин могат да бъдат повлияни при едновременното му приложение с дарунавир с ниски дози ритонавир.	Препоръчва се да се проследява международното нормализирано съотношение (INR), когато варфарин се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмените концентрации на дарунавир. (индуциране на CYP450 ензими)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти.
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	карбамазепин AUC ↑ 45% карбамазепин C _{min} ↑ 54% карбамазепин C _{max} ↑ 43% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 15% дарунавир C _{max} ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата за дарунавир/ритонавир. Ако има нужда от комбиниране на дарунавир/ритонавир с карбамазепин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за потенциални нежелани реакции, свързани с карбамазепин. Концентрациите на карбамазепин трябва да се наблюдават и дозата му трябва да бъде титрирана за адекватен отговор. Въз основа на тези находки може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		

<p>Пароксетин 20 mg веднъж дневно</p> <p>Сетралин 50 mg веднъж дневно</p> <p>Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон</p>	<p>пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C_{min} ↓ 37% пароксетин C_{max} ↓ 36% #дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min}↔ # дарунавир C_{max}↔ сетралин AUC ↓ 49% сетралин C_{min} ↓ 49% сетралин C_{max} ↓ 44% #дарунавир AUC ↔ #дарунавир C ↓ 6% #дарунавир C ↔</p> <p>Съпътстващата употреба на дарунавир едновременно с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране)</p>	<p>В случай на едновременно приложение на антидепресанти с дарунавир и ниска доза ритонавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза антидепресанти, които започват лечение с дарунавир и ниска доза ритонавир трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта.</p> <p>Препоръчва се клинично проследяване при съвместната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти, възможно е да се наложи корекция на дозата на антидепресанта.</p>
АНТИМИКОТИЦИ		
<p>Вориконазол</p>	<p>Не е проучено. Ритонавир може да понижи плазмените концентрации на вориконазол. (индуциране на CYP450 ензими от ритонавир)</p>	<p>Вориконазол не трябва да се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.</p>
<p>Кетоконазол 200 mg два пъти дневно</p>	<p>кетоконазол AUC ↑ 212% кетоконазол C_{min} ↑ 868% кетоконазол C_{max} ↑ 111% #дарунавир AUC ↑ 42% #дарунавир C_{min}↑ 73% #дарунавир C_{max}↑ 21% (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза кетоконазол не трябва да надхвърля 200 mg.</p>
<p>Позаконазол</p>	<p>Не е проучено. Дарунавир може да повиши плазмените концентрации на антимикотиците (P-gp инхибиране) и позаконазол може да повиши концентрацията на дарунавир. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение.</p>
<p>Итраконазол</p>	<p>Не е проучено. Съпътстващо системно приложение на итраконазол и дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмените концентрации на дарунавир. Едновременно с това плазмените концентрации на итраконазол могат да бъдат повишени от дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо съвместно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.</p>

Клотримазол	Не е проучено. Съпътстващо системно приложение на клотримазол и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмените концентрации на дарунавир. дарунавир AUC _{24h} ↑33% (основано на популяционен фармакокинетичен модел)	Когато се изисква едновременното приложение на клотримазол, се препоръчва внимание и клинично наблюдение.
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Съпътстващата употреба на колхицин и дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на колхицин.	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не трябва да приемат колхицин едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир (вж. точка 4.4).
АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемедер/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час.	артемедер AUC ↓ 16% артемедер C _{min} ↔ артемедер C _{max} ↓ 18% дихидроартемизин AUC ↓ 18% дихидроартемизин C _{min} ↔ дихидроартемизин C _{max} ↓ 18% лумефантрин AUC ↑ 175% лумефантрин C _{min} ↑ 126% лумефантрин C _{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 13% дарунавир C _{max} ↔	Комбинацията от дарунавир и артемедер/лумефантрин може да се използва без адаптиране на дозата; но поради повишаване експозицията на лумефантрин, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни CYP3A4 индуктори и е доказано, че предизвикват силно понижаване на концентрациите на други протеазни инхибитори, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност (CYP450 ензимна индукция). При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори, приложени с ниска доза ритонавир, се наблюдава висока честота на чернодробни реакции с рифампицин.	Комбинирането на рифапентин с дарунавир, приложен съпътстващо с ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с дарунавир, който се прилага с ниска доза ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3).

<p>Рифабутин 150 mg веднъж на два дни</p>	<p>рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C_{min}**↑ ND рифабутин C_{max}**↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ** сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) Изпитването за лекарствени взаимодействия е показало сходни дневни системни експозиции на рифабутин, приложен самостоятелно в доза 300 mg веднъж дневно и приложен в комбинация с Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно) в доза 150 mg през ден, с около 10-кратно увеличение на дневната експозиция на активния метаболит 25-О-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сума от активното вещество рифабутин и неговия активен метаболит (основно съединение + 25-О-дезацетил метаболит) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници. Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно. (Рифабутин е индуктор и субстрат на CYP3A4. При едновременната употреба на дарунавир и 100 mg ритонавир с рифабутин (150 mg веднъж на два дни) се наблюдава увеличение на системната експозиция на дарунавир.)</p>	<p>Дозата на рифабутин трябва да се намали със 75% от обичайната доза от 300 mg/дневно (т.е. рифабутин 150 mg веднъж на два дни), а проследяването на нежеланите събития във връзка с употребата на рифабутин трябва да се засили при пациенти, приемащи тази комбинация. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на нивата на рифабутин. Трябва да се вземат предвид официалните насоки за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир това увеличение на експозицията на дарунавир в присъствието на рифабутин не изисква промяна на дозата на дарунавир/ритонавир. На базата на фармакокинетично моделиране, това намаляване на дозата със 75% се прилага и ако пациентите получават рифабутин в дози, различни от 300 mg/ден.</p>
<p>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ</p>		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин Еверолимус</p>	<p>Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременното приложение дарунавир с ниска доза ритонавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързвани с тези средства. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези</p>
<p>АНТИТРОМБОТИЧНИ СРЕДСТВА</p>		

Тикагрелор	Не е проучено. Съвместното приложение на дарунавир, потенциран с ниска доза ритонавир може да доведе до значително повишаване на експозицията на тикагрелор.	Съпътстващото приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3). Употребата на други антитромбоцити, които не се повлияват от СYP инхибиране или индукция (напр. празугрел) е препоръчителна.
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Поради инхибиране на СYP3A от дарунавир, концентрацията на антипсихотиците/невролептиците се очаква да се повиши.	Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кветиапин е противопоказана, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишената концентрация на кветиапин може да доведе до кома (вж. точка 4.3).
Рисперидон Тиоридазин Луразидон Пимозид Сертиндол	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези антипсихотици. (СYP3A, СYP2D6 инхибиране и/или Р-gp)	Когато се прилагат едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти. Съпътстващото приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир, луразидон, пимозид и сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).
β-БЛОКЕРИ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не е проучено. Очаква се дарунавир да повиши плазмените концентрации на тези β-блокери. (СYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване в случаите на едновременно приложение на дарунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се очаква да повиши плазмените концентрации на блокери на калциевите канали. (СYP3A и/или СYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с дарунавир с ниска доза ритонавир.
КОРТИКОСТЕРОИДИ		

<p>Кортикостероиди, метаболитирани предимно чрез СУР3А (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)</p>	<p>Флутиказон: в едно клинично изпитване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са прилагани съвместно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, плазмените концентрации на флутиказон пропионат се увеличават значително, докато вътрешните нива на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Могат да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречните жлези, са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с дарунавир и ниска доза ритонавир, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А (напр. флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди) може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна недостатъчност. Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от СУР3А метаболитизма, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.</p>
<p>Дексаметазон (системен)</p>	<p>Не е проучено. Дексаметазон може да намали плазмената концентрация на дарунавир. (СУР3А индукция)</p>	<p>Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.</p>
<p>ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</p>		
<p>Бозентан</p>	<p>Не е проучено. Съпътстващата употреба на бозентан и дарунавир, едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмената концентрация на бозентан.</p>	<p>Когато се прилага съпътстващ дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан.</p>
<p>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)</p>		
<p><i>NS3-4A протеазни инхибитори</i></p>		

Елбасвир/гразопревир	Дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на гразопревир. (СУР3А и ОАТР1В инхибиране)	Съпътстващата употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Телапревир 750 mg на всеки 8 часа	телапревир AUC ↓ 35% телапревир C _{min} ↓ 32% телапревир C _{max} ↓ 36% дарунавир AUC ₁₂ ↓ 40% дарунавир C _{min} ↓ 42% дарунавир C _{max} ↓ 40%	Не се препоръчва съвместно прилагане на дарунавир с ниска доза ритонавир и теллапревир.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C _{min} ↓ 35% боцепревир C _{max} ↓ 25% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C _{min} ↓ 59% дарунавир C _{max} ↓ 36%	Не се препоръчва съвместно прилагане на дарунавир с ниска доза ритонавир и боцепревир.
Симепревир	симепревир AUC ↑ 159% симепревир C _{min} ↑ 358% симепревир C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↑ 18% дарунавир C _{min} ↑ 31% дарунавир C _{max} ↔ Дозата на симепревир в това проучване на взаимодействията е 50 mg, когато се използва съвместно в комбинация с дарунавир/ритонавир, в сравнение с доза от 150 mg в групата със самостоятелно приложение на симепревир	Не се препоръчва съвместната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и симепревир.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (Hypericum perforatum)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи плазмените концентрации на дарунавир и ритонавир. (СУР450 индукция)	Дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, не трябва да се използва едновременно с продукти, съдържащи жълт кантарион (Hypericum perforatum) (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, той трябва да се спре и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Експозицията на дарунавир (също и на ритонавир) може да се увеличи при спирането на жълтия кантарион. Индуцираният ефект може да продължи поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		

Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат заедно с дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	Повишените плазмени концентрации на ловастатин или симвастатин може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно едновременната употреба на дарунавир, прилаган съпътстващо с ниска доза ритонавир, с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти # дарунавир	Когато е необходимо приложение на аторвастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, препоръчва се да се започне с доза на аторвастатина от 10 mg веднъж дневно. Едно постепенно увеличение на дозата аторвастатин може да бъде направено в зависимост от клиничния отговор.
Правастатин 40 mg единична доза	правастатин AUC ↑ 81%¶ правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% ¶ до петкратно увеличение е наблюдавано в ограничена подгрупа от пациенти	Когато е необходимо приложение на правастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желан клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Розувастатин 10 mg веднъж дневно	розувастатин AUC ↑ 48% розувастатин C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни	Когато е необходимо приложение на розувастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желан клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
H2-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с H2- рецепторни антагонисти без коригиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при съвместното им приложение с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	В случай на комбинирано приложение трябва да бъде провеждано терапевтично проследяване нивата на имunosупресора. Не се препоръчва съпътстващата употреба на еверолимус и дарунавир, приложен съвместно с ниска доза ритонавир.

ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на салметерол и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмената концентрация на салметерол.	Съпътстващата употреба на салметерол и дарунавир съвместно с ниска доза ритонавир не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдови нежелани събития със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Метадон индивидуални дози, вариращи от 55 mg до 150 mg веднъж дневно	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 15% R(-) метадон C _{max} ↓ 24%	Когато се започва едновременно прилагане с потенциран дарунавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима корекция на дозата метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Бупренорфин/ налуксон 8/2 mg–16/4 mg веднъж дневно	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% налуксон AUC ↔ налуксон C _{min} ND налуксон C _{max} ↔	Клинично значимо увеличение на фармакокинетичните параметри на норбупренорфина не е установено. Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се прилага съвместно с потенциран дарунавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg/1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↓ 44% етинилестрадиол C _{min} ↓ 62% етинилестрадиол C _{max} ↓ 32% норетиндрон AUC ↓ 14% норетиндрон C _{min} ↓ 30% норетиндрон C _{max} ↔	Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат съвместно с потенциран дарунавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно изпитване за лекарствени взаимодействия#, е наблюдавана сравнима системна експозиция на силденафил при единичен прием на 100 mg силденафил, самостоятелно или при единичен прием на 25 mg силденафил, прилаган едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир.	Комбинацията на аванафил и дарунавир съвместно с ниска доза ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за съпътстващо приложение на дарунавир, прилаган съвместно с ниска доза ритонавир, със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, не по-голяма от 10 mg за 72 часа.

<p>За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил</p>	<p>Не е проучено. Съпътстващата употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония съвместно с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да повиши плазмените концентрации на силденафил и тадалафил.</p>	<p>Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Ето защо едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и силденафил използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно прилагане на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с дарунавир и ниска доза ритонавир не се препоръчва.</p>
<p>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</p>		
<p>Омепразол 20 mg веднъж дневно</p>	<p>#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C min ↔ #дарунавир C max ↔</p>	<p>Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.</p>
<p>СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ</p>		

<p>Бупиرون Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Триазолам Золпидем</p>	<p>Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизира от CYP3A. Едновременното приложение с дарунавир/ритонавир, може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти.</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение, когато се прилага дарунавир съвместно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците.</p>
<p>Мидазолам</p>	<p>Въз основа на данни за други CYP3A инхибитори плазмената концентрация на мидазолам се очаква да бъде значително повишена, когато мидазолам се прилага перорално с дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир.</p> <p>Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от съпътстващата употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на плазмените нива на мидазолам.</p>	<p>Употребата на дарунавир съвместно с ниска доза ритонавир и триазолам е противопоказана. Приложението на дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир и перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3); докато съвместната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и парентерален мидазолам трябва да се прилага с повишено внимание.</p> <p>Ако дарунавир, съвместно с ниска доза ритонавир се приложи едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или такъв тип отделение, което осигурява непосредствено клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.</p>

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Нежелани реакции в клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

Системо-органи клас по MedDRA	Нежелана реакция
Категория по честота	
<i>Инфекции и инфестации</i>	
нечести	херпес симплекс
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	

нечести	тромбоцитопения, неутропения, анемия, левкопения
редки	повишаване на броя на еозинофилите
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване, (лекарствена) свръхчувствителност
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
нечести	хипотиреоидизъм, повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон в кръвта
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
нечести	подагра, анорексия, понижен апетит, намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, резистентност към инсулин, намаляване на липопротеините с висока плътност, повишен апетит, полидипсия, повишаване на лактат дехидрогеназата в кръвта
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние
нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
редки	състояние на обърканост, променливо настроение, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
нечести	летаргия, парестезия, хипоестезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на очите</i>	
нечести	конюнктивална хиперемия, сухи очи
редки	нарушение на зрението
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
нечести	световъртеж
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	инфаркт на миокарда, ангина пекторис, удължен QT-интервал на електрокардиограмата, тахикардия
редки	остър инфаркт на миокарда, синусова брадикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония, зачервяване на лицето
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея, кашлица, епистаксис, раздразнено гърло

редки	ринорея
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
много чести	диария
чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване на нивото на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремен дискомфорт, запек, повишаване на липазата, оригване, нарушена чувствителност на устата
редки	стоматит, хематемеза, хейлит, сухи устни, обложен език
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
чести	повишена аланин-аминотрансфераза
нечести	хепатит, цитолитичен хепатит, хепатална стеатоза, хепатомегалия, повишена трансаминаза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив (включително макуларен, макулопапулозен, папулозен, еритематозен и пруритичен обрив), пруритус
нечести	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотвяване, алопеция, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себореен дерматит, кожни лезии, ксеродерма
с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта
редки	мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубиноурия, дизурия, ноктурия, полакиурия
редки	намален бъбречен креатининов клирънс
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	

чести	астения, умора
нечести	пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка
редки	студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

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

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

Метаболитни параметри

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

Нарушения на мускулно-скелетната система

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

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

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

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

Кървене при пациенти с хемофилия

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

Педиатрична популация

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

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

са приемали дарунавир перорална суспензия с ниска доза ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства.

- 12 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, на които не е прилагана ART, на възраст от 12 до 17 години и с минимално тегло 40 kg, които са получавали дарунавир таблетки с ниска доза ритонавир веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

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

Други специални популации

Пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Няма специфичен антидот при предозиране с дарунавир. Лечението на предозиране с дарунавир се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако има показания, елиминирането на неабсорбираното активно вещество може да бъде постигнато чрез предизвикване на повръщане.

Приложението на активен въглен може също да се използва за подпомагане отстраняването на неабсорбираното активно вещество. Тъй като дарунавир се свързва във висока степен с протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв и човешки моноцити/макрофаги със стойности на медианата на EC₅₀ от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност in vitro срещу широк панелот HIV-1 група M (A, B, C, D, E, F, G) и група O-първични изолати, при стойности на EC₅₀ вариращи от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на EC₅₀ са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 µM до > 100 µM.

Резистентност

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=294	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=296	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N=298
Общ брой случаи на вирусологичен неуспех, n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Пациенти с ребаунд	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

Пациенти без супресия	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен генотип изходно ниво/крайна точка, развили мутации ^b като крайна точка, n/N				
Основни (главни) мутации, свързани с протеазните инхибитори	0/43	1/60	0/42	6/28
Мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори (PI RAM)	4/43	7/60	4/42	10/28
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходно ниво/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходно ниво, n/N				
Протеазен инхибитор:				
дарунавир	0/39	1/58	0/41	3/26
ампренавир	0/39	1/58	0/40	0/22
атазанавир	0/39	2/56	0/40	0/22
индинавир	0/39	2/57	0/40	1/24
лопинавир	0/39	1/58	0/40	0/23
саквинавир	0/39	0/56	0/40	0/22
типранавир	0/39	0/58	0/41	1/25

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

b Списъци на IAS-USA

Кръстосана резистентност

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

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

Клинични резултати

Възрастни пациенти

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

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

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

резистентност към протеазни инхибитори.

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

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

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

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

c NC=F

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

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

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

CD4+ клетки (x10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип В	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип АЕ	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Тип С	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Друг ^c			
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма
b Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите
c Субтипове А1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX
d Разлика в средните стойности
e Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

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

Дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно при пациенти, преминали ART, не трябва да се прилага при пациенти с една или повече мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM) или HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml или брой на CD4+ клетки < 100 клетки x 10⁶/l (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

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

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

POWER 1 и POWER 2 сборни данни						
Резултати	Седмица 48			Седмица 96		
	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контро лна група n=124	Разлика между леченията	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Контро лна група n=124	Разлика между леченията
HIV РНК < 50 копия/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
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b Според продължаване на наблюдението след получаване на последните данни

c 95% доверителни интервали

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

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

Изходен генотип или фенотип и вирусологичен отговор

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

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

Отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml на седмица 24) %, n/N	Брой на изходните мутации ^a				Изходна FC на дарунавир ^b			
	Всички границы	0-2	3	≥ 4	Всички границы	≤ 10	10-40	> 40
Всички пациенти	45% 455/1 014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1 014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Пациенти, които не са приемали/лекувани преди това с ENF ^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
Пациенти, нелекувани досега с ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

b Многократна промяна в ЕС

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

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

Педиатрични пациенти

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

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

DELPHI е открито Фаза II изпитване, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с ниска доза ритонавир при 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция на възраст от 6 до 17 години и с минимално тегло 20 kg, на които е прилагана ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 за препоръчителни дози в зависимост от теглото). Вирусологичният отговор е определен като понижен вирусен товар на плазмената HIV-1 РНК с минимум 1,0 log₁₀ спрямо изходните стойности.

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

DELPHI	
Резултати на седмица 48	Дарунавир/ритонавир N=80
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	47,5% (38)
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	147

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

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

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

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

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

a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

b NC=F

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

Бременност и раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основен режим, са оценени в клинично проучване при 34 бременни жени (17 във всяко рамо) по време на втория и третия триместър и след раждането. Вирусологичният отговор е запазен през целия период на проучването в двете рамена. Няма настъпило предаване от майка на дете, при децата, родени от 29-те пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими данни за безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност на дарунавир/ритонавир при възрастни инфектирани с HIV-1 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Дарунавир се метаболизира основно от цитохром CYP3A. Ритонавир инхибира CYP3A и по този начин значително увеличава плазмените концентрации на дарунавир.

Абсорбция

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

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

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

Разпределение

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

Специални популации

Педиатрична популация

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

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

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

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

Фармакокинетиката на дарунавир в комбинация с ритонавир, приеман веднъж дневно при 10 педиатрични пациенти, на които е прилагано лечение, на възраст от 3 до < 6 години и с минимално тегло от 14 до < 20 kg, показва, че дозите в зависимост от теглото водят до експозиция на дарунавир, сравнима с тази, постигната при възрастни пациенти, получаващи

дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). В допълнение, фармакокинетичното моделиране и симулация на експозициите на дарунавир при педиатрични пациенти, на възраст от 3 до < 18 години потвърждават, че експозициите на дарунавир са наблюдавани в клинични проучвания и позволяват идентифицирането на дозата в зависимост от теглото при схеми на прилагане веднъж дневно на дарунавир/ритонавир при педиатрични пациенти, с минимално тегло 15 kg, независимо дали са лекувани или не с ART, без DRV-RAM* и с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

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

Старческа възраст

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

Пол

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

Бъбречно увреждане

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

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

Чернодробно увреждане

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

Бременност и раждане

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

<p>Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането</p>
--

Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втория триместър на бременността (n=11) ^a	Трети триместър на бременността (n=11)	След раждане (6-12 седмици) (n=11)
C _{max} , ng/ml	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC _{12h} , ng.h/ml	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C _{min} , ng/ml ^b	1 980 ± 839,9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

a n=10 за AUC_{12h}

b c изключение на C_{min} стойността под LLOQ, n=10 за след раждане

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втория триместър на бременността (n=16)	Трети триместър на бременността (n=14)	След раждане (6-12 седмици) (n=15)
C _{max} , ng/ml	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC _{24h} , ng.h/ml	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C _{min} , ng/ml ^a	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

a n=12 след раждане, n=15 по време на втория триместър и n=14 по време на третия триместър

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} са съответно 28%, 24% и 17% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} са съответно 19%, 17% по-ниски и 2% по-високи, в сравнение с тези след раждането.

При жени, приемащи дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно по време на втория триместър на бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} са съответно 34%, 34% и 32% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max}, AUC_{24h} и C_{min} са съответно 31%, 35% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

Дарунавир е оценен за канцерогенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на случаите на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски екземпляри от двата вида. При мъжки плъхове се наблюдават фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на случаите на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Прилагането на дарунавир не води до статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното прилагане на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към неоплазми на щитовидната жлеза. При най-високите изследвани дози, системната експозиция на дарунавир (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчителни терапевтични дози.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

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

Филмово покритие

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания. за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Имеи адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгкк 400 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

180 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Krka 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ за бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгка 400 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгкк 600 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

180 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Krka 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ за бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгка 600 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгкк 800 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Krka 800 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ за бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Кгкк 800 mg филмирани таблетки

дарунавир

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец

Дата на първо отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Дарунавир Kрка и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Kрка?

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

За какво се използва?

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

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дарунавир Kрка

Не приемайте Дарунавир Kрка

- ако сте **алергични** към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни

относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Не комбинирайте Дарунавир Кrka с никое от следните лекарства:

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

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

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

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

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

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

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

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Дарунавир Kгka

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

лекарства.

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

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

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

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

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

Уведомете

Вашия лекар, ако приемате:

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

- *Силденафил, тадалафил, варденафил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Симепревил* (за лечение на хепатит С инфекция).

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

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

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

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

Дарунавир Кгкка с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате Дарунавир Кгкка”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или ако кърмите. Бременни или кърмачки не трябва да приемат Дарунавир Кгкка, освен ако не е изрично предписан от лекар. Препоръчва се жени, инфектирани с ХИВ, да не кърмят децата си, тъй като има вероятност кърмачето да бъде инфектирано с ХИВ посредством кърмата, а от друга страна поради неизвестния ефект на лекарството върху Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да приемате Дарунавир Кгкка

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

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

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

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

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

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

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

Инструкции за възрастни

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

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

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

Дозата е или:

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

ИЛИ

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

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

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

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

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

Дозата е:

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

ИЛИ

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

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

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Krkа

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Krkа

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

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

Лечението на ХИВ може да повиши чувството Ви, че сте добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Krkа. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

Информирайте Вашия лекар, ако развиете някоя от нежеланите реакции по-долу.

Съобщава се за проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да направи изследвания на кръвта преди началото на лечението с Дарунавир Krkа. Ако имате хронична инфекция с хепатит В или С, Вашият лекар трябва да прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб.

Някои от тях са пожълтяване на Вашата кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или тъпа, остра болка или чувствителност отдясно под ребрата.

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

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

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

- диария.

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

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

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

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

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

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните жлези, повишен брой на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове]
- сърдечен удар, забавен сърдечен пулс, сърцебиене
- нарушение на зрението
- студени тръпки, неестествено усещане
- чувство на обърканост и дезориентация, промени в настроението, безпокойство
- примамляване, епилептични припадъци, промяна или загуба на вкуса

- афти в устата, повръщане на кръв, възпаление на устните, сухи устни, обложен език
- хрема
- кожни лезии, суха кожа
- скованост на мускулите или ставите, ставни болки със или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимия. Това се установява с резултатите от изследване на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви обясни това. Например: висок брой на някои бели кръвни клетки.

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

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

5. Как да съхранявате Дарунавир Krka

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.

Срок на годност след първо отваряне: 1 месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дарунавир Krka

- Активното вещество е дарунавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 или 800 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон, хидроксипропилцелулоза, колоиден безводен силициев диоксид, силисцирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид), магнезиев стеарат (E470b) в ядрото на таблетката. Филмовото покритие на таблетката съдържа поли(винилов алкохол), макрогол, титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172) – само за 400 mg филмирани таблетки и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Дарунавир Krka и какво съдържа опаковката

Дарунавир Krka 400 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Krka 800 mg филмирани таблетки

Кафеникаво-червени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки (таблетки), с гравирано

означение S3 от едната страна. Размер на таблетката: 20 x 10 mm.

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom

Krka UK Ltd.

Tel: +44 (0)207 400 3352

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Листовка: информация за пациента

Дарунавир K7ka 600 mg филмирани таблетки дарунавир (darunavir)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Дарунавир K7ka и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир K7ka?

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

За какво се използва?

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

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

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

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

Не комбинирайте Дарунавир K7ka с никое от следните лекарства

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

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

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

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

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

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

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

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

Деца

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

Други лекарства и Дарунавир Кгка

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

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

В повечето случаи Дарунавир Кгка може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства,

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

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

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

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

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

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

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

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

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

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

Дарунавир Кгка с храна и напитки

Вижте точка 3 “Как да приемате Дарунавир Кгка”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или ако кърмите. Бременни или кърмачки не трябва да приемат Дарунавир Кгка, освен ако не е изрично предписан от лекар. Препоръчва се жени, инфектирани с ХИВ, да не кърмят децата си, тъй като има вероятност кърмачето да бъде инфектирано с ХИВ посредством кърмата, а от друга страна, поради неизвестния ефект на лекарството върху Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да приемате Дарунавир Кгка

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

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

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

Доза за възрастни, които досега не са приемали антиретровирусни лекарства (Вашият

лекар ще определи това)

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

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

Дозата е или:

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

ИЛИ

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

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

Указания за възрастни

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

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

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

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

Тегло	Дозата дарунавире	Една доза ритонавир ^a е
между 15 и 30 килограма	600 милиграма	100 милиграма
между 30 и 40 килограма	675 милиграма	100 милиграма
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^aритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

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

Лекарят ще определи правилната доза в зависимост от теглото на детето (вижте таблицата по долу). Лекарят ще определи дали доза веднъж дневно или доза два пъти дневно е подходяща за детето. Тази доза не трябва да се надвишава препоръчителната доза за възрастни, която е 600 милиграма Дарунавир Кгкa в комбинация със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно или 800 милиграма Дарунавир Кгкa в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

Лекарят ще Ви информира колко на брой таблетки Дарунавир Кгкa и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето Ви. Предлагат се таблетки с по-малко количество на активното вещество за изграждане на подходящата схема на прилагане.

Вашият лекар ще определи дали Дарунавир Kгkа таблетки са подходящи за детето.

Прилагане два пъти дневно

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

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

Прилагане веднъж дневно

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

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма на милилитър

Указания за деца

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Kгkа

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Kгkа

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

Не спирайте да приемате Дарунавир Kгkа, преди първо да се консултирате с Вашия лекар. Лечението на ХИВ може да повиши чувството Ви, че сте добре. Дори, когато се чувствате по- добре, не прекратявайте приема на Дарунавир Kгkа. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

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

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на

живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

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

Информирайте Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

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

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

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

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

- диария.

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

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

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

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

- проблеми със съня, сънливост, депресия, тревожност, необичайни сънища, понижено желание за секс

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

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

5. Как да съхранявате Дарунавир Кгка

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да предпазите от влага.
Срок на годност след първо отваряне: 1 месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дарунавир Кгка

- Активното вещество е дарунавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 600 милиграма дарунавир.

- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кросповидон , хидроксипропилцелулоза колоиден безводен силициев диоксид, силифицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид), магнезиев стеарат (E470b) в ядрото на таблетката. Филмовото покритие на таблетката съдържа поли(винилов алкохол), макрогол, титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Дарунавир Крка и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки (таблетките) са оранжево-кафяви, овални, двойноизпъкнали, с гравирано означение S2 от едната страна. Размер на таблетката: 19,5 x 10 mm.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 210 6256177

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

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

Hrvatska

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Krka UK Ltd.
Tel: +44 (0)207 400 3352

Дата на последно преразглеждане на листовката

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