

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки
Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки
Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки
Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир (darunavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 9,7 mm x 4,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV1” от другата страна.

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 12,75 mm x 6,3 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV2” от другата страна.

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 16,5 mm x 8,2 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV3” от другата страна.

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 21,2 mm x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV5” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дарунавир 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) (вж. точка 4.2).

Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 600 mg таблетки може да се използват за приложение на подходящи дозови схеми (вж. точка 4.2):

- За лечението на HIV-1 инфекция при възрастни пациенти, преминали антиретровирусна терапия (АРТ), 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 (вж. точки 4.2, 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.

Дозировка

Дарунавир Viatris 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.

Възрастни пациенти, на които е прилагана АРТ

Препоръчителната схема на приложение е 600 mg два пъти дневно, приемана с ритонавир 100 mg два пъти дневно с храна. Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 600 mg таблетки може да се използват за създаването на схема от 600 mg два пъти дневно.

Употребата на таблетки от 75 mg и 150 mg за постигане на препоръчителната доза е подходяща, когато има затруднения при преглъщане на таблетките от 300 mg или 600 mg. Преди предписване на дарунавир таблетки на малки деца, трябва да бъде оценена способността им да гълтат цели таблетки. За малките деца, които не може да гълтат таблетки, трябва да се провери за наличие на по-подходящи лекарствени форми, съдържащи дарунавир.

Възрастни пациенти, на които не е прилагана АРТ

За препоръчителните дози при такива пациенти вижте Кратка характеристика на продукта за таблетки Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg .

Педиатрични пациенти, на които не е прилагана АРТ (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 таблетки и ритонавир при педиатрични пациенти (3 до 17 години), на които не е прилагано лечение^a	
Телесна маса (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 АРТ (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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки x 10⁶/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

В таблицата по-долу са представени дозите дарунавир и ритонавир в зависимост от теглото при педиатрични пациенти. Препоръчителната доза на дарунавир с ниска доза ритонавир не трябва да превишава препоръчителната доза за възрастни (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно).

Препоръчителна доза на дарунавир таблетки и ритонавир при педиатрични пациенти (3 до 17 години), на които е прилагано лечение^a		
Телесна маса (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

Препоръчва се HIV генотипно изследване при пациенти, на които е прилагана АРТ. В случай, че HIV генотипното изследване не е възможно, препоръчителната схема на приложение 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 в рамките на 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 приложение.

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

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза Дарунавир Viatris с ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, пациентът не трябва да приема друга доза Дарунавир Viatris с ритонавир до следващото обичайно планирано време.

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).

Педиатрична популация

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).

В таблиците по-горе е представена схема на приложение на дарунавир и ритонавир, базирана на теглото.

Бременност и раждане

Не се налага корекция на дозата на дарунавир/ритонавир по време на бременност и след раждане. Дарунавир/ритонавир 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 Viatris 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.

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

Комбиниране на рифампицин с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир (вж. точка 4.5).

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

Едновременно приложение с билкови 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 СУРЗА и за които повишените концентрации в плазмата са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции. Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (HMG-CoA редуктазни инхибитори) (вж. точка 4.5).
- тикагрелор (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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 винаги да се прилага перорално с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен енансер 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 за ритонавир.

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

Дарунавир се свързва предимно с алфа₁-киселинния 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 алфа₁-киселинния 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 оптимизирана основна схема (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Има ограничени 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/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава възможния 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 висока температура и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. Рядко ($< 0,1\%$) 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 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 висока температура, 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 + ралтегравир, в сравнение с пациенти, получаващи дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир (вж. точка 4.8).

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. Дарунавир Viatris трябва да бъде използван внимателно при пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на дарунавир се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (напр. 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 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 проследят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на АСАТ/АЛАТ, 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 нова или влошаване на съществуваща чернодробна дисфункция (включително 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 концентрациите на несвързания дарунавир в плазмата, 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).

Пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, с 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, с 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 стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може 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 имуносупресия, 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 изпитват болки в ставите, 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 комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни 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 и автоимунен хепатит); 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 приложените 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 потенциран дарунавир веднъж дневно може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.5).

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).

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 600 mg филмирани таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия за провеждани само при възрастни.

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

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на CYP3A, CYP2D6 и P-gp. Едновременното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират сновно 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.

Едновременното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарства, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) посредством CYP3A, може да доведе до намалени плазмени концентрации на тези активни метаболити, което може да доведе до загуба на техния терапевтичен ефект (вж. Таблица за взаимодействията по-долу).

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 усилвател (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично проучване, при което е използвана комбинация от лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, показва 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 приложение на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на концентрациите на тези лекарствени продукти в плазмата, което може да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното приложение 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 може да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното приложение 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 може 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 концентрации на дарунавир и ритонавир в плазмата (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 концентрации на дарунавир и ритонавир в

плазмата (например: индинавир, азолни антимикотици като 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.

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% (“неустановено” с “ND”).

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчаните дози дарунавир или с различна схема на приложение (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.

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с дарунавир, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

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 \downarrow 22% долутегравир C _{24h} \downarrow 38% долутегравир C _{max} \downarrow 11% дарунавир \leftrightarrow * * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и долутегравир може да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижаване на концентрациите на дарунавир в плазмата.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху концентрациите на дарунавир в плазмата не изглежда да е клинично значим. Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)</i>		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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 245 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 дизопроксил с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да е необходимо проследяване на бъбречната функция, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с дарунавир и ниска доза ритонавир..
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 едновременно 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)

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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 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 200 mg два пъти дневно 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 корекция 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.
HIV протеазни инхибитори (PI) – без едновременно приложение на ниска доза ритонавир †		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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 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 едновременно с ниска доза ритонавир.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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) - (с едновременно приложение 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 на ненормализирани дози.	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, съвместното 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% концентрациите на дарунавир, ритонавир 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 концентрациите на алфузозин в плазмата (CYP3A инхибиране).	Едновременното приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.	Едновременната употреба на дарунавир и ниска доза ритонавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или забавена респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Дарунавир се очаква да повиши концентрациите на тези антиаритмични средства в плазмата. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране).	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с дарунавир 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, ивабрадин, 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 дарунавир/ритонавир. 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 откриват, 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 дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта кларитромицин относно препоръчителната доза.
АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Апиксабан 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 директни перорални антикоагуланти (DOAC), които се метаболизират от CYP3A4 и се транспортират от P-гр, тъй като това може да доведе до повишен риск от кървене.
Дабигатран етексилат Едоксабан	дабигатран етексилат (150 mg): дарунавир/ритонавир 800/100 mg единична доза: дабигатран AUC ↑ 72% дабигатран C _{max} ↑ 64% дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно: дабигатран AUC ↑ 18% дабигатран C _{max} ↑ 22%	Дарунавир/ритонавир: Трябва да се има предвид клинично наблюдение и/или намаляване на дозата на DOAC, когато DOAC, транспортиран от P-гр, но неметаболизиран от CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с Дарунавир/rtv.
Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на потенциран дарунавир с тикагрелор може да повиши концентрациите на тикагрелор (инхибиране на CYP3A и/или на P-гликопротеина).	Съпътстващо приложение на потенциран дарунавир с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клопидогрел	Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир се очаква да намали плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната активност на клопидогрел.	Едновременно приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир не се препоръчва. Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна.
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин може да бъдат повлияни при едновременното му приложение с дарунавир с ниска доза ритонавир.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да бъде наблюдавано, 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 концентрациите на дарунавир и неговия фармакоенхансер. (индуциране на CYP450 ензими)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се прилага в комбинация с тези лекарствени продукти.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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 надозата за дарунавир/ритонавир. Ако е необходимо 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 данни може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир.
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилагат едновременно с клоназепам.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно Сетралин 50 mg веднъж дневно Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	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 _{min} ↓ 6% #дарунавир C _{max} ↔ Едновременната употреба на дарунавир заедно с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране).	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 на тези антидепресанти, които започват лечение с дарунавир и ниска доза ритонавир трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта. Препоръчва се клинично проследяване при едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и тези антидепресанти, възможно е да се наложи адаптиране на дозата на антидепресанта.
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с потенциран дарунавир е противопоказано.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОТИЦИ		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи концентрациите на вориконазол в плазмата. (индуциране на CYP450 ензими от ритонавир).	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.
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол	Не е проучено. Дарунавир може да повиши концентрациите на антимикотиците в плазмата и позаконазол, изазуконазол, итраконазол или флуконазол могат да повишат концентрацията на дарунавир. (CYP3A и/или P-гр инхибиране)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо съвместно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Клотримазол	Не е проучено. Съвместното системно приложение на клотримазол и дарунавир, приложен едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или клотримазол. дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основано на популационен фармакокинетичен модел)	
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Едновременната употреба на колхицин и дарунавир, заедно с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-гр 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 дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане едновременното приложение на колхицин с дарунавир и ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3 и 4.4).
АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артеметер/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час.	артеметер AUC ↓ 16% артеметер C _{min} ↔ артеметер 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 артеметер/лумефантрин може да се използва без адаптиране на дозата; но поради повишаване експозицията на лумефантрин, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни индуктори на CYP3A4 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 заедно 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).

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	<p>рифабутин AUC** ↑ 55%</p> <p>рифабутин C_{min}** ↑ ND</p> <p>рифабутин C_{max}** ↔</p> <p>дарунавир AUC ↑ 53%</p> <p>дарунавир C_{min} ↑ 68%</p> <p>дарунавир C_{max} ↑ 39%</p> <p>** сбор от активните съставки на рифабутин (прекурсор + метаболита 25- O-дезацетил)</p> <p>Проучването 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-O-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сбора от активните съставки на рифабутин (изходно лекарство + метаболита 25-O-дезацетил) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници.</p> <p>Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно.</p> <p>(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 стойностите на рифабутин.</p> <p>Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция.</p> <p>Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир увеличението 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>

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин</p> <p>Еверолимус Иринотекан</p>	<p>Не е проучено. Очаква се да рунавир да повиши концентрациите на тези антинеопластици в плазмата. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременното приложение на да рунавир с ниска доза ритонавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързани с тези съединения. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с да рунавир и ниска доза ритонавир.</p> <p>Едновременната употреба на еверолимус или иринотекан с да рунавир, прилаган заедно с ниска доза ритонавир не се препоръчва.</p>
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	<p>Не е проучено. Очаква се да рунавир да повиши плазмените концентрации на този антипсихотик. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Едновременната употреба на да рунавир 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).</p>
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p> <p>Луразидон Пимозид Сертиндол</p>	<p>Не е проучено. Очаква се да рунавир да повиши концентрациите на тези антипсихотици в плазмата. (CYP3A, CYP2D6 и/или P-gp инхибиране)</p>	<p>Когато се прилагат едновременно с да рунавир и ниска доза ритонавир може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.</p> <p>Едновременното приложение на да рунавир с ниска доза ритонавир и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
β-БЛОКЕРИ		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>Не е проучено. Очаква се да рунавир да повиши концентрациите на тези β-блокери в плазмата. (CYP2D6 инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване в случаите на едновременно приложение на да рунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокер.</p>
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не е проучено. Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, се очаква да повиши концентрациите на блокерите на калциевите канали в плазмата. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)	Препоръчва се клинично наблюдение на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с дарунавир с ниска доза ритонавир.
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон в едно клинично проучване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са прилагани заедно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, концентрациите на флутиказон пропионат в плазмата се увеличават значително, докато вътрешните стойности на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Може 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 стойностите на ритонавир в плазмата са неизвестни. Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Концентрациите на тези лекарствени продукти в плазмата може да се повишат при едновременно приложение с дарунавир и ниска доза ритонавир, което да доведе до понижаване на концентрациите на кортизол в серума.	Едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболизират чрез CYP3A, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна недостатъчност. Не се препоръчва едновременно приложение с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, 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 CYP3A метаболизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали концентрацията на дарунавир в плазмата. (CYP3A индукция)	Системният дексаметазон трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Не е проучено. Едновременната употреба на бозентан и дарунавир, едновременно с ниска доза ритонавир може да повиши концентрацията на бозентан в плазмата. Очаква се бозентан да понижи плазмената концентрация на дарунавир и/или неговия фармакоенхансер. (CYP3A индукция)	Когато се прилага едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	Дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на гразопревир. (CYP3A и OATP1B инхибиране)	Едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения потенциран дарунавир може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-гр, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на потенциран дарунавир с глекапревир/пибрентазвир.
БИЛКОВИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи концентрациите на дарунавир и ритонавир в плазмата. (CYP450 индукция)	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, не трябва да се използва едновременно 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 стойности. 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.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
HMG CO-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Ловастатин Симвастатин	Не е проучено. Очаква се ловастатин и симвастатин да имат подчертано повишени концентрации в плазмата, когато се прилагат заедно с дарунавир, прилаган с ниска доза ритонавир. (CYP3A инхибиране)	Повишените концентрации на ловастатин или симвастатин в плазмата може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, не се препоръчва едновременната употреба на дарунавир, прилаган заедно с ниска доза ритонавир, с ловастатин и симвастатин (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 необходимо приложение на аторвастатин и дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, препоръчва се да се започне с доза на аторвастатин 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 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 с дарунавир/ритонавир	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 желанния клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран дарунавир да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без адаптиране на дозата.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имуносупресори ще се увеличи при едновременното им приложение с дарунавир, прилаган заедно с ниска доза ритонавир. (СУРЗА инхибиране)	В случай на едновременно приложение трябва да бъде провеждано терапевтично мониториране на стойностите на имуносупресора. Не се препоръчва едновременна употреба на еверолимус и дарунавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир.
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Едновременната употреба на салметерол и дарунавир, заедно с ниска доза ритонавир може да повиши концентрацията на салметерол в плазмата.	Едновременна употреба на салметерол и дарунавир заедно 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 приложение на дарунавир/ритонавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима повишена доза метадон, когато се прилага съпътстващо за по-дълъг период от време, поради индукция на метаболизма от ритонавир. Затова се препоръчва клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква адаптиране.
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 адаптиране на дозата бупренорфин, когато се започва съвместно приложение на дарунавир/ритонавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с тези аналгетици.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно) Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg /1 mg веднъж дневно	Не е проучено с дарунавир/ритонавир. етинилестрадиол AUC ↓ 44% ^β етинилестрадиол C _{min} ↓ 62% ^β етинилестрадиол C _{max} ↓ 32% ^β норетиндрон AUC ↓ 14% ^β норетиндрон C _{min} ↓ 30% ^β норетиндрон C _{max} ↔ ^β ^β с дарунавир/ритонавир	Когато дарунавир се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия. Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.
ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран дарунавир и налоксегол е противопоказано.
ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ, ИНХИБИТОРИ НА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В едно проучване 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 заедно с ниска доза ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременното 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 едновременно приложение на дарунавир, прилаган заедно с ниска доза ритонавир, и силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, непревишаваща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, непревишаваща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, непревишаваща 10 mg за 72 часа.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Едновременната употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония заедно с дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши концентрациите на силденафил и тадалафил в плазмата. (СУРЗА инхибиране)	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложен 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 приложение на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с дарунавир и ниска доза ритонавир не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
<p>Буспирон 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 дарунавир/ритонавир може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти.</p> <p>Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с дарунавир, заедно с ниска доза ритонавир, може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на стойностите на мидазолам в плазмата.</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение, когато дарунавир се прилага едновременно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците.</p> <p>Ако дарунавир, заедно 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 седиране. Трябва да се обмисли адаптиране 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>
ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на потенциран дарунавир с дапоксетин е противопоказано.
УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).

† Ефикасността и безопасността при употребата на дарунавир със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир 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.

‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопростил фумарат 300 mg веднъж дневно.

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 с дарунавир при бременни жени след раждането. 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 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 стойности (1 000 mg/kg/дневно) води до токсичност в потомството.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат дарунавир.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При приложение 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 едновременно 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

Резюме 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 представени по системно-органни 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

MedDRA системно-органен клас 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	инсомния
Нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
Редки	състояние на обърканост, промени в настроението, 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

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
Редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на окото</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>Стомаино-чревни нарушения</i>	
Много чести	диария
Чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване стойностите на амилазата в кръвта, диспепсия, раздуване на корема, флатуленция
Нечести	панкреатит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, афтозен стоматит, повдигане, сухота в устата, коремни 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	

MedDRA системо-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
Редки С неизвестна честота	ангиоедем, генерализиран обрив, алергичен дерматит, уртикария, екзема, еритема, хиперхидроза, нощно изпотяване, алоpecia, акне, суха кожа, пигментация на ноктите DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себорееен дерматит, кожни лезии, ксеродерма токсична епидермална некролиза, остра генерализирана екзантематозна пустулоза
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечести Редки	миалгия, остеонекроза, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в ставите, болки в крайниците, остеопороза, повишена креатин-фосфокиназа в кръвта мускулно-скелетна скованост, артрит, скованост на ставите
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Нечести Редки Редки	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефролитиаза, повишен креатинин в кръвта, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, полакиурия намален бъбречен креатининов клирънс кристална нефропатия [§]
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Нечести	еректилна дисфункция, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести Нечести Редки	астения, умора пирексия, болка в гърдите, периферен едем, неразположение, топли вълни, раздразнителност, болка студени тръпки, неестествено усещане, ксероза

[§] нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

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, обрив е наблюдаван по-често при терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир + ралтегравир, в сравнение със

съдържащите дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир/ритонавир. Обрив, считан от изследвателя за свързан с лекарството, настъпва с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обрива (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обрива 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 стойностите 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 и автоимунен хепатит); 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 проучвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана 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, едновременно-инфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир, прилаган заедно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При инфектираните и с хепатит 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 хора 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 контрол на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. 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 е инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (KD от $4,5 \times 10^{-12}$ M). Той селективно инхибира деленето на HIV-кодираните Gag-Pol полипротеини в инфектираните с 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 периферни мононуклеарни клетки и човешки моноцити/макрофаги при стойности на средната ефективна концентрация (EC₅₀) от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк спектър от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на EC₅₀ 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 може да се развиват 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), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Данните от клинични проучвания при пациенти, преминали ART (проучване *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 (FC) на дарунавир в EC₅₀ е свързано с намаляване 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 изходната стойност, 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 в крайна точка на проучвания *ARTEMIS*, *ODIN* и *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	Седмица 192	Седмица 48		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 ^a , 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 двоен генотип изходна стойност/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	4/43	7/60	4/42	10/28

	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
към протеазни инхибитори (PI RAM)				
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и сдвоен фенотип изходна стойност/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходна стойност, 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 за 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 неуспех от вирусологичното лечение в проучването *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 Кратка характеристика на продукта Дарунавир Viatris 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 ефикасност на дарунавир, прилаган едновременно с ритонавир (600/100 mg два пъти дневно), при пациенти, на които е приложена ART, са базирани на анализа на седмица 96 от Фаза III проучване *TITAN* при пациенти, нелекувани с лопинавир, които са били на ART, анализа на седмица 48 от Фаза III проучване *ODIN* при пациенти, преминали ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир и анализа на седмица 96 от Фаза III, проучвания *POWER 1* и *2* при пациенти, преминали ART, с висока степен на резистентност към протеазни инхибитори.

TITAN е рандомизирано, контролирано, открито Фаза III проучване, сравняващо едновременното приложение на дарунавир/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 приложена ART, но не са лекувани с лопинавир. И при двете групи е използван оптимален основен режим (OBR), съставен най-малко от 2 антиретровирусни средства (NRTI с или без NNRTI).

В таблицата по-долу са представени данни за ефикасността от анализ на седмица 48 от проучването 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 в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Средна промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^b	88	81	

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

^b NC=F

На седмица 48 не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с дарунавир/ритонавир, изразен като процент на пациентите със стойност на HIV-1 РНК в плазмата < 400 и < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) и в двете популации – ИТТ и ОР. Тези резултати се потвърждават и при анализа на данните на седмица 96 от лечението в проучване TITAN, където 60,4% от пациентите в групата на дарунавир/ритонавир имат стойност на HIV-1 РНК < 50 копия/ml на седмица 96 в сравнение с 55,2% в групата 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 показват мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингова стойност на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен на основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете групи е използвана оптимална основна схема (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 в лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a С изходна стойност на HIV-1 РНК (копия/ml) < 100,000 ≥ 100,000	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
С изходен брой на CD4+ клетки (x10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип Тип В Тип АЕ Тип С друг ^b	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^d	108	112	-5 ^г (-25; 16)

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

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

^в Субтипове А1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^г Разлика в средните стойности

^д 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 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 – ИТТ и ОР.

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 в повече от една схема, съдържаща протеазен инхибитор, които приемат протеазни инхибитори със схема по избор на изследователя. И в двете проучвания е използвана оптимална основна схема (OBR), съдържаща минимум 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI) с или без енфувиртид (ENF).

В таблицата по-долу са представени данните за ефикасност от анализите на седмици 48 и 96 от комбинираните проучвания **POWER 1** и **POWER 2**

POWER 1 и POWER 2 сборни данни						
	Седмица 48			Седмица 96		
Резултати	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Кон- тролна група n=124	Разлика при лечението	Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно n=131	Кон- тролна група n=124	Разлика при лечението
HIV RNA < 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) ^b
Средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^b	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 проучвания *POWER* показва 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 нормалната) са прогностичен фактор за вирусологичния резултат.

Съотношение (%) от 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 RNA < 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 ^b	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 ^c	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 or M, T74P, L76V, I84V or L89V)

^b Многократна промяна в EC₅₀

^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

[†] „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 прилагано ART, на възраст от 12 до 17 години, вижте Кратката характеристика на продукта Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки.

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

DELPHI е открито Фаза II проучване, 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, получили ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни продукти (вж. точка 4.2 за препоръчителни дози в зависимост от теглото). Вирусологичният отговор е определен като намалено вирусно натоварване на HIV-1 РНК в плазмата 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 RNA < 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 предшестваш отговор.

Педиатрични пациенти на възраст от 3 до < 6 години, които са получавали ART

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир/ритонавир два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни продукти, при 21 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, получавали ART, на възраст от 3 до < 6 години и тегло от 10 kg до < 20 kg, са оценени в отворено Фаза II проучване **ARIEL**. Пациентите са подложени на базирана на теглото терапевтична схема 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 вирусологичния отговор, дефиниран като процент от пациентите 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 продукти (вж. точка 4.2 препоръки за дозиране на съобразно 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 RNA < 50 копия/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Промяна в процента CD4+ спрямо изходните стойности ^b	4	4
Средна промяна в брой 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 може да се правят препоръки за дозировката.

Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основна схема, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяка група) 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 31 пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки 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 едновременно 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 концентрации в плазмата.

Дарунавир се метаболизира основно от цитохром CYP3A. Ритонавир инхибира CYP3A и по този начин значително увеличава концентрациите на дарунавир в плазмата.

Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните концентрации на дарунавир в плазмата 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 изследвания с човешки чернодробни микрозоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно проучване 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 приема на единична доза ^{14}C -дарунавир с ритонавир 400/100 mg, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза ^{14}C -дарунавир може да бъде намерена 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 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 на масовия баланс с ^{14}C -дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменена.

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 нарушение (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 едновременно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите концентрации на дарунавир в плазмата 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=12)^a	Трети триместър на бременността (n=12)	След раждане (6-12 седмици) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 0974	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml ^b	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 за AUC_{12h}

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

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=17)	Трети триместър на бременността (n=15)	След раждане (6-12 седмици) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 7906	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml ^a	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

^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_{12h} и C_{min} са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 18%, 16% 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 33%, 31% и 30% 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 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на 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 малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и увеличени случаи на островна фиброза в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, равни на експозицията при клиничното приложение на препоръчаната 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 и фертилността при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и стойности на експозиция под (AUC 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчителната доза. До същите стойности на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани 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 на повишаването на теглото на 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 новородените плъхове, които показват реакция на стряскащ отговор на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти могат да са вторични на експозицията на новородените плъхове на активното вещество чрез млякото и/или на токсичността при майката. При лечението с 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 ден от живота. 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 лечението 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 по отношение на скоростта на образуване на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробни ензими при хората дарунавир с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за карциногенен 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 са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква 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 тироидни неоплазми. При най-високите дози при изследванията, 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 приложение на дарунавир при експозиция на или под стойностите на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при батерия от *in vitro* и *in vivo* изследвания, 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

Силициев диоксид, колоиден безводен
Целулоза, микрокристална
Кросповидон
Натриев нишестен гликолат
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол - частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години
Период на използване след първото отваряне на бутилката от HDPE: 100 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 480 таблетки и 480 x1 таблетки.

Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al съдържащ 480 таблетки и 480 x1 таблетки.
Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържаща 480 таблетки

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 240 таблетки и 240 x1 таблетки.
Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al съдържащ 240 таблетки и 240 x1 таблетки.
Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържаща 60 и 240 таблетки

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 30, 60 и 120 таблетки и 120 x1 таблетки.
Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al съдържащ 30, 60 и 120 таблетки и 120 x1 таблетки.
Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържаща 30 и 120 таблетки

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 30 и 60 таблетки и 60 x1 таблетки.
Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al съдържащ 30 и 60 таблетки и 60 x1 таблетки.
Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържащ 30, 60 и 90 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки

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

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

Дата на първо разрешаване: 4 Януари 2017 г.
Дата на последно подновяване: 16 септември 2021 г.

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 Viatris 400 mg филмирани таблетки
Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир (darunavir).

Дарунавир Viatris 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

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 19,2 mm x 9,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV4” от другата страна.

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери приблизително 21,2 mm x 10,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV8” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дарунавир 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, прилаган едновременно с кобицистат е показан за употреба в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) при възрастни пациенти и юноши (на възраст 12 и повече години с минимално тегло 40 kg) (вж. точка 4.2).

Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки може да се използва за приложение на подходящи дозови схеми 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 (ART) (вж. точка 4.2);
- прилагана ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (darunavir resistance associated mutations, DRV-RAMs) и със стойности на HIV-1 РНК в плазмата

< 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 чрез 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 или кобицистат се използва като фармакокинетичен енхансер (усилвател). Следователно, дарунавир може да има различни противопоказания и препоръки за съпътстващо лечение, в зависимост от това дали съединението е усилено с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Дозировка

Дарунавир Viatris трябва винаги да се прилага перорално заедно с клобицистат или 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 клобицистат или ритонавир. Кобицистат не е показан за употреба в схема на приложение два пъти дневно или за употреба при педиатрична популация на възраст под 12 години и с тегло под 40 kg.

Възрастни пациенти, на които не е прилагана ART

Препоръчителната схема на приложение е 800 mg веднъж дневно, приеман с кобицистат 150 mg веднъж дневно или с ритонавир 100 mg веднъж дневно с храна. Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки може да се използват за създаването на схема от 800 mg веднъж дневно.

Възрастни пациенти, на които е прилагана преди това ART

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, преминали ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAMs)* при които стойностите на HIV-1 РНК в плазмата 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 кобицистат 150 mg веднъж дневно или 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна. Таблетките Дарунавир 400 mg и 800 mg може да се използват за създаване на схема от 800 mg веднъж дневно.
- При всички останали пациенти, преминали ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на приложение е 600 mg два пъти дневно със 100 mg ритонавир два пъти дневно приети с храна. Вижте Кратката характеристика на продукта Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg или 600 mg таблетки.

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

Педиатрични пациенти, на които не е прилагана ART (на възраст 3-17 години с минимално тегло 40 kg)

Препоръчителната схема на прилагане е 800 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна или 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно, приети с храна (при юноши на възраст 12 и повече години). Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки може да се използват за изграждане на схемата на лечение с 800 mg веднъж дневно. Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с дарунавир при деца на възраст под 12 години не е установена.

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

Дозата на кобицистат, която трябва да се прилага с дарунавир при деца под 12-годишна възраст не е установена.

Препоръчителната схема на прилагане е както следва:

- При пациенти, преминали ART, без DRV-RAMs*, при които стойностите на HIV-1 РНК в плазмата 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 със 100 mg ритонавир веднъж дневно, приети с храна или 800 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно, приети с храна (при юноши на възраст 12 и повече години). Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки може да се използват за създаване на схема от 800 mg веднъж дневно. Дозата кобицистат, който да се прилага с дарунавир при деца под 12 години, не е установена.
- При всички останали пациенти, преминали ART, или ако няма налично изследване на генотипа на HIV-1, препоръчителната схема на приложение е описана в Кратката характеристика на продукта Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 600 mg таблетки.

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

Съвет при пропуснати дози

В случай, че доза от дарунавир и/или кобицистат или ритонавир бъде пропусната в рамките на 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 кобицистат или 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 приложение.

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

Ако пациент повърне до 4 часа след приема на лекарството, трябва да вземе друга доза Дарунавир Viatris с кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако пациент повърне повече от 4 часа след приема на лекарството, пациентът не трябва да приема друга доза Дарунавир Viatris с кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

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). Кобицистат не е проучен при пациенти на диализа, следователно не може да се направи препоръка за използването на дарунавир/кобицистат при тези пациенти.

Кобицистат инхибира тубулната секреция на креатинина и може да доведе до слабо повишаване на креатинина в серума и слабо понижаване в креатининовия клирънс. Следователно, използването на креатининовия клирънс, като оценка на бъбречния капацитет за елиминиране, може да бъде подвеждаща. Кобицистат като фармакокинетичен усилвател на дарунавир, не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, в случай, че едновременно прилаганото средство изисква корекция на дозата, в зависимост от креатининовия клирънс: например емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил (като фумарат, фосфат или сукцинат) или адефовир диповоксил. За информацията относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Педиатрична популация

Дарунавир не трябва да се използва при деца

- под 3 години поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3) или
- с тегло под 15 kg, тъй като дозата за тази популация не е установена при достатъчен брой пациенти (вж. точка 5.1)

Дарунавир, приеман с кобицистат, не трябва да се използва при деца на възраст от 3 до 11 години с тегло < 40 kg, тъй като дозата кобицистат, която трябва да се прилага при тези деца, не е установена (вж. точки 4.4 и 5.3).

Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg таблетки не са подходящи за тази популация от пациенти. Налични са други лекарствени форми, вижте Кратката характеристика на продукта Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 600 mg таблетки.

Бременност и раждане

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

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия с Дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с Дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). Дарунавир/ритонавир може да се счита за алтернатива.

Начин на приложение

Пациентите трябва да се инструктират да приемат Дарунавир Viatris с кобицистат или 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.

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

Едновременното лечение с някой от следните лекарствени продукти поради възможността от намаляване на концентрациите на дарунавир, ритонавир и кобицистат в плазмата и възможността за липса на терапевтичен ефект (вж. точки 4.4 и 4.5):

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

- Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.5).
- Мощни индуктори на СУРЗА рифампицин и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Едновременната употреба се очаква да понижи концентрациите на дарунавир, ритонавир и кобицистат в плазмата, 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, усилен с кобицистат, а не когато е усилен с ритонавир:

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

Дарунавир, усилен, както с ритонавир, или с кобицистат, инхибира елиминирането на активните вещества, чийто клирънс е силно зависим от СУРЗА, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарствен продукт. Следователно едновременното лечение с такива лекарствени продукти, за които повешават концентрациите в плазмата са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции е противопоказано (отнася се за дарунавир, потенциран, с ритонавир или с кобицистат). Тези активни вещества включват например:

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- ерго производни (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- елбасвир/гразопревир
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- триазолам, мидазолам приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5).
- тикагрелор (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Дарунавир 400 mg и 800 mg трябва да бъде използван единствено в комбинация с кобицистат или ниска доза ритонавир като фармакокинетичен усилвател 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 за кобицистат или ритонавир.

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

Дарунавир се свързва предимно с алфа₁-киселинния 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 алфа₁-киселинния 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 оптимизирана сновна схема (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Има ограничени 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/ритонавир може да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава възможния 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).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир, с намаляване нивата на C_{min} с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигната достатъчна степен на потенциране. Значително понижената експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова терапия с Дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с Дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). Дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир, може да се счита за алтернатива.

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 висока температура и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. Рядко ($< 0,1\%$) 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 висока температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюктивит, 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 Viatris трябва да бъде използван внимателно при пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на дарунавир се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (напр. 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 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 в комбинация с клобицистат или ниска доза ритонавир трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се проследят по време на лечението. Трябва да се предвиди често проследяване на стойностите на АСАТ/АЛАТ, 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 в комбинация с клобицистат или ниска доза ритонавир.

При наличието на данни за поява на нова или влошаване на съществуваща чернодробна дисфункция (включително 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 в комбинация с клобицистат 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 концентрациите на несвързания дарунавир в плазмата, 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). 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 за кобицистат).

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

Пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти, с 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 механизъмът на действие не е изяснен. Следователно пациентите, с 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 стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може 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 изпитват болки в ставите, 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 комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни 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 и автоимунен хепатит); 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 взаимодействие с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните. По този начин ефектите на едновременно приложените лекарствени продукти могат да бъдат подценени и да е необходимо клинично проследяване на безопасността. За пълна информация относно взаимодействията с други лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Фармакокинетичен усилвател и едновременно прилагани лекарства

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

- Дарунавир, усилен с кобицистат е по-чувствителен към СYP3A индукция, затова едновременната употреба на дарунавир/кобицистат и мощни индуктори на СYP3A е противопоказана (вж. точка 4.3) и не се препоръчва едновременна употреба със слаби до умерени индуктори на СYP3A (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на дарунавир/ритонавир или дарунавир/кобицистат с лопинавир/ритонавир, рифампицин и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*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 фармакоусилителя от ритонавир на кобицистат по време на първите две седмици от лечението с дарунавир/кобицистат, особено ако дози от всички едновременно прилагани лекарствени продукти са били титрирани или коригирани по време на употреба на ритонавир като фармакоусилвател. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на едновременно прилаганото лекарство.

Приложението на ефавиренц в комбинация с потенциран дарунавир може да доведе до субоптимална C_{min} на дарунавир. Ако се налага прием на ефавиренц в комбинация с дарунавир, трябва да се приложи схема дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно. Вижте Кратка характеристика на продукта Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg и 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 P-гликопротеин (P-gp; вж. точки 4.3 и 4.5).

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Дарунавир Viatris 400 mg и 800 mg филмирани таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

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 като фармакоусилвател се използва ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките, дадени за едновременната употреба на дарунавир и други лекарствени продукти може да се различават в зависимост от това дали дарунавир е усилен с ритонавир или кобицистат (вж. точки 4.3 и 4.4), при промяна на фармакоусилвателя 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 фармакоусилвател)

Дарунавир и ритонавир се метаболизират от СУР3А. Лекарствените продукти, индуциращи СУР3А активността се очаква да повишат клирънса на дарунавир и ритонавир, което води до понижаване на концентрациите на тези съединения в плазмата, следователно понижаването на концентрациите на дарунавир в плазмата, води до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност (вж. точки 4.3 и 4.4). Индуктори на СУР3А, които са противопоказани, включват рифампицин, жълт кантарион и лопинавир.

Едновременното приложение на дарунавир и ритонавир с други лекарствени продукти, които инхибират СУР3А, може да намали клирънса на дарунавир и ритонавир, което може да доведе до повишаване на концентрациите на дарунавир и ритонавир в плазмата. Едновременното приложение със мощни инхибитори на СУР3А4 не се препоръчва и подлежи на повишено внимание. Тези взаимодействия са описани в таблицата по-долу (напр. индинавир, азолни антимиотици като клотримазол).

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

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от СУР3А и едновременното приложение с индуктори на СУР3А може да доведе до по-ниска експозиция на дарунавир в плазмата от терапевтичната. Дарунавир, усилен с кобицистат е по-чувствителен към СУР3А индукция, отколкото дарунавир, усилен с ритонавир: едновременното приложение на дарунавир/кобицистат с лекарствени продукти, които са мощни индуктори на СУР3А (напр. жълт кантарион, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на дарунавир/кобицистат със слаби до умерени индуктори на СУР3А (напр. ефавиренц, етравирин, невирапин, флутиказон и бозентан) не се препоръчва (вж. таблицата на взаимодействията по-долу).

Същите препоръки са приложими за съвместното приложение със мощни инхибитори на СУР3А4, независимо от това дали дарунавир е усилен с ритонавир или с кобицистат (вж. точката по-горе).

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

Дарунавир и ритонавир са инхибитори на СУР3А, СУР2D6 и Р-гр. Едновременното приложение на дарунавир/ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от СУР3А и/или СУР2D6 или се транспортират от Р-гр, 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 СУР3А и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на потенциран дарунавир с лекарства, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) посредством СУР3А, може да доведе до намалени плазмени концентрации на тези активни метаболити, което може да доведе до загуба на техния терапевтичен ефект (вж. Таблица за взаимодействията по-долу).

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 фармакокинетичен усилвател (вж. точки 4.4 и 5.2).

Клинично проучване, 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 приложение на дарунавир и ритонавир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 (като флекаинид, пропafenон, метопролол), може да доведе до повишаване на концентрациите на тези лекарствени продукти в плазмата, което може да засили или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Едновременното приложение 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 може да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Въпреки че ефектът върху CYP2C8 е проучен само *in vitro*, едновременното приложение 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 може да отслаби или съкрати техния терапевтичен ефект.

Ритонавир инхибира транспортерите Р-гликопротеини OATP1B1 и OATP1B3, и едновременното приложение със субстрати на тези транспортери може да доведе до повишаване на концентрациите на тези съединения в плазмата (напр. дабигатран етексилат, дигоксин, статини и бозентан, виж таблицата за взаимодействия по-долу).

Лекарствени продукти, които може да бъдат повлияни от дарунавир, усилен с кобицистат

Препоръките за дарунавир, усилен с ритонавир, са подобни на препоръките за дарунавир, усилен 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 взаимодействия за провеждани само при възрастни.

Няколко проучвания за лекарствени взаимодействия (отбелязани с # в таблицата по-долу) са проведени с по-ниски от препоръчаните дози дарунавир или с различна схема на приложение (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, като фармакокинетичен усилвател се използва ритонавир или кобицистат. Следователно препоръките за едновременно лечение с дарунавир може да бъдат различни в зависимост дали съединението е усилено с ритонавир или с кобицистат. Нито едно от проучванията за лекарствени взаимодействия,

представени в таблицата по-долу не е провеждано с дарунавир, усилен 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. 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% ("неустановено" с "ND").

В таблицата по-долу е посочен специфичният фармакокинетичен усилвател, когато препоръките се различават. В случай, че препоръката за дарунавир, когато се прилага едновременно с ниска доза ритонавир или кобицистат е една и съща, се използва терминът "усилен дарунавир".

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с дарунавир, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

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 \downarrow 22% долутегравир C _{24h} \downarrow 38% долутегравир C _{max} \downarrow 11% дарунавир \leftrightarrow * * Използване на фармакокинетичните данни, получени от кръстосани проучвания, сравнени с исторически данни	Усилен дарунавир и долутегравир може да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено понижаване на концентрациите на дарунавир в плазмата.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху концентрациите на дарунавир в плазмата не изглежда да е клинично значим. Усилен дарунавир и ралтегравир, може да се използва без адаптиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)</i>		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC \downarrow 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} \downarrow 16% дарунавир AUC \leftrightarrow дарунавир C _{min} \leftrightarrow дарунавир C _{max} \leftrightarrow	Усилен дарунавир 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 усилен дарунавир по време на хранене.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Тенофовир дизопроксил фумарат 245 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 дизопроксил с усилен дарунавир може да е необходимо проследяване на бъбречната функция, особено при пациенти с анамнеза за системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства. Дарунавир, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за адаптиране на дозата на тенофовир дизопроксил.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир ↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с потенциран дарунавир.
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 усилен дарунавир.	Усилен дарунавир може да се използва с тези NRTI без корекция на дозата. Дарунавир, прилаган едновременно с кобицистат понижава креатининовия клирънс. Вижте точка 4.4, ако креатининовият клирънс се използва за корекция на дозата на емтрицитабин и ламивудин.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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 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). Не се препоръчва едновременната употреба на дарунавир, приложен заедно с кобицистат (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 200 mg два пъти дневно може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба на дарунавир, приложен заедно с кобицистат (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 едновременно с ниска доза ритонавир и невирапин, може да се прилага без адаптиране на дозата. Не се препоръчва едновременната употреба на дарунавир, приложен заедно с кобицистат (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} ↔	Усилен дарунавир и рилпивирин, може да се използва без адаптиране на дозата.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>HIV протеазни инхибитори (PI) – без едновременно приложение 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. Дарунавир прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква усилване с фармакоусилвател, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).
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 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 едновременно с ниска доза ритонавир. Дарунавир прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква усилване с фармакоусилвател, посредством едновременно приложение с инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
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. Дарунавир прилаган едновременно с кобицистат не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, което изисква усиление с фармакоусилвател, посредством едновременно приложение с инхибитор на СУР3А4 (вж. точка 4.5).
<i>HIV протеазни инхибитори (PI) - (с едновременно приложение 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 на ненормализирани дози.	Поради намаляване на експозицията (AUC) на дарунавир с 40%, подходящите дози за комбинацията не са установени. Следователно, съвместното приложение на усилен дарунавир и комбинирания продукт лопинавир/ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.3)
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирук 150 mg два пъти дневно	маравирук AUC ↑ 305% маравирук C _{min} ND маравирук C _{max} ↑ 129% концентрациите на дарунавир, ритонавир са в съответствие с историческите данни.	Дозата маравирук трябва да е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с усилен дарунавир.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква дарунавир да повиши концентрациите на алфузозин в плазмата. (СУР3А инхибиране).	Едновременното приложение на дарунавир с ниска доза ритонавир и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Алфентанил	Не е проучено. Метаболизмът на алфентанил се медира чрез CYP3A и може да бъде инхибиран от усилен дарунавир.	Едновременната употреба на усилен дарунавир може да наложи понижаване на дозата на алфентанил и изисква наблюдение поради риск от продължителна или забавена респираторна депресия.
АНТИСТЕНОКАРНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системно) Мексилетин Пропафенон Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин	Не е проучено. Усилен дарунавир се очаква да повиши концентрациите на тези антиаритмични средства в плазмата. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране).	При едновременното приложение на тези антиаритмични средства с усилен дарунавир се препоръчва повишено внимание и ако е възможно, проследяване на терапевтичните концентрации. Едновременното приложение на усилен дарунавир и амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин е противопоказано (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 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 откриват, 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 усилен дарунавир.
АНТИКОАГУЛАНТ/ИНХИБИТОР НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Апиксабан Ривароксабан	Не е проучено. Едновременното приложение на усилен дарунавир с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите на антикоагулантите. (СУР3А и/или Р-гр инхибиране).	Не се препоръчва използването на усилен дарунавир с директни перорални антикоагуланти (DOAC), които се метаболизират от СУР3А4 и се транспортират от Р-гр, тъй като това може да доведе до повишен риск от кървене.
Дабигатран етексилат Едоксабан	<p>дабигатран етексилат (150 mg): дарунавир/ритонавир 800/100 mg единична доза: дабигатран AUC ↑ 72% дабигатран C_{max} ↑ 64%</p> <p>дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно: дабигатран AUC ↑ 18% дабигатран C_{max} ↑ 22%</p> <p>дарунавир/кобицистат 800/150 mg единична доза: дабигатран AUC ↑ 164% дабигатран C_{max} ↑ 164%</p> <p>дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно: дабигатран AUC ↑ 88% дабигатран C_{max} ↑ 99%</p> <p>Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на потенциран дарунавир с тикагрелор може да повиши концентрациите на тикагрелор (инхибиране на СУР3А и/или на Р-гликопротеин).</p>	<p>Дарунавир/ритонавир: Трябва да се има предвид клинично наблюдение и/или намаляване на дозата на DOAC, когато DOAC, транспортиран от Р-гр, но неметаболизиран от СУР3А4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с дарунавир/rtv.</p> <p>Дарунавир/кобицистат: Необходимо е клинично наблюдение и намаляване на дозата, когато DOAC, транспортиран от Р-гр, но неметаболизиран от СУР3А4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с дарунавир/cobi.</p>
Тикагрелор Клопидогрел	<p>Не е проучено. Едновременното приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир се очаква да намали плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната активност на клопидогрел.</p>	<p>Съпътстващо приложение на усилен дарунавир с тикагрелор е противопоказано (вж. точка 4.3)</p> <p>Едновременно приложение на клопидогрел с потенциран дарунавир не се препоръчва. Употребата на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от СУР инхибиране или индукция (напр. прасугрел) е препоръчителна.</p>
Варфарин	Не е проучено. Концентрациите на варфарин може да бъдат повлияни при едновременното му приложение с усилен дарунавир .	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да бъде наблюдавано, когато варфарин се комбинира с усилен дарунавир.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат концентрациите на дарунавир в плазмата. (индуциране на CYP450 ензими).	Дарунавир, прилаган едновременно 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).
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 е необходимо 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 данни може да е необходимо намаляване на дозата на карбамазепин с 25% до 50% в присъствието на дарунавир/ритонавир. Употребата на карбамазепин с дарунавир, приложен заедно с кобицистат е противопоказана (вж. точка 4.3).
Клоназепам	Не е проучено. Едновременното приложение на потенциран дарунавир с клоназепам може да повиши концентрациите на клоназепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с клоназепам.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно Сетралин 50 mg веднъж дневно Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	<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_{min} ↓ 6% #дарунавир C_{max} ↔</p> <p>За разлика от данните с дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат може да повиши концентрациите на тези антидепресанти в плазмата (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране).</p> <p>Едновременната употреба на усилен дарунавир и тези антидепресанти може да повиши концентрацията на антидепресанта. (CYP2D6 и/или CYP3A инхибиране).</p>	<p>В случай на едновременно приложение на антидепресанти с усилен дарунавир, препоръчителният подход е титриране на дозата на антидепресанта, въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. В допълнение, пациентите на стабилна доза на тези антидепресанти, които започват лечение с усилен дарунавир трябва да бъдат наблюдавани за отговора към антидепресанта.</p> <p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременната употреба на усилен дарунавир и тези антидепресанти, възможно е да се наложи адаптиране на дозата на антидепресанта.</p>
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин	Не е проучено. Въз основа на теоретични съображения, едновременното приложение на дарунавир с кобицистат се очаква да повиши концентрациите на метформин в плазмата. (MATE1 инхибиране)	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)
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с усилен дарунавир е противопоказано.
АНТИМИКОТИЦИ		
Вориконазол	Не е проучено. Ритонавир може да понижи концентрациите на вориконазол в плазмата. (индуциране на CYP450 ензими от ритонавир). Концентрацията на вориконазол може да се повишава или понижава, когато е приложен с дарунавир, заедно с кобицистат. (инхибиране на CYP450 ензими)	Вориконазол не трябва да се комбинира с усилен дарунавир, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Флуконазол Изавуконазол Итраконазол Позаконазол Клотримазол	Не е проучено. Усилен дарунавир може да повиши концентрациите на антимицитиците в плазмата и позаконазол, изавуконазол, итраконазол или флуконазол може да повиши концентрацията на дарунавир. (инхибиране на CYP3A и/или на P-гр). Не е проучено. Съвместното 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)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо съвместно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА		
Колхицин	Не е проучено. Едновременната употреба на колхицин и усилен дарунавир може да повиши експозицията на колхицин. (CYP3A и/или P-гр 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 усилен дарунавир. Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не трябва да приемат колхицин едновременно с усилен дарунавир (вж. точки 4.3 и 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 усилен 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.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Рифапентин и рифампицин са мощни индуктори на CYP3A4 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 усилен дарунавир не се препоръчва. Комбинирането на рифампицин с усилен дарунавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Рифабутин 150 mg веднъж на два дни	<p>рифабутин AUC** ↑ 55%</p> <p>рифабутин C_{min}** ↑ ND</p> <p>рифабутин C_{max}** ↔</p> <p>дарунавир AUC ↑ 53%</p> <p>дарунавир C_{min} ↑ 68%</p> <p>дарунавир C_{max} ↑ 39%</p> <p>** сбор от активните съставки на рифабутин (прекурсор + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил)</p> <p>Проучването 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-<i>O</i>-дезацетилрифабутин. Освен това AUC на сбора от активните съставки на рифабутин (изходно лекарство + метаболита 25-<i>O</i>-дезацетил) се е увеличила 1,6 пъти, докато C_{max} е останала в същите граници.</p> <p>Няма налични данни от сравнение с референтна доза от 150 mg веднъж дневно.</p> <p>(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, заедно с ритонавир. В случай на проблеми с безопасността трябва да се обмисли допълнително увеличаване на дозовия интервал на рифабутин и/или проследяване на стойностите на рифабутин.</p> <p>Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за подходящо лечение на туберкулоза при пациенти с HIV инфекция. Предвид профила на безопасност на дарунавир/ритонавир увеличението 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. Едновременното приложение на дарунавир, заедно с кобицистат и рифабутин не се препоръчва.</p>
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ		

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин</p> <p>Еверолимус Иринотекан</p>	<p>Не е проучено. Очаква се усилен дарунавир да повиши концентрациите на тези антинеопластици в плазмата. (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременното приложение на усилен дарунавир, което води до възможност за увеличаване на нежеланите събития, обикновено свързвани с тези съединения. Трябва да се внимава при комбинирането на всяко едно от тези антинеопластични средства с усилен дарунавир.</p> <p>Едновременната употреба на еверолимус или иринотекан с усилен дарунавир не се препоръчва.</p>
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от усилен дарунавир, концентрациите на антипсихотиците/невролептиците се очаква да се повишат.	Едновременната употреба на усилен 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).
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p> <p>Луразидон Пимозид Сертиндол</p>	<p>Не е проучено. Очаква се усилен дарунавир да повиши концентрациите на тези антипсихотици в плазмата. (CYP2D6 и/или P-гр инхибиране)</p>	<p>Когато се прилагат едновременно с усилен дарунавир може да е необходимо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти.</p> <p>Едновременното приложение на усилен дарунавир и луразидон, пимозид или сертиндол е противопоказано (вж.точка 4.3).</p>
β-БЛОКЕРИ		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>Не е проучено. Очаква се усилен дарунавир да повиши концентрациите на тези β-блокери в плазмата. (CYP2D6 инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване в случаите на едновременно приложение на усилен дарунавир с β-блокери. Трябва да се обмисли използването на по-ниска доза β-блокери.</p>
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
<p>Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил</p>	<p>Не е проучено. Усилен дарунавир се очаква да повиши концентрациите на блокери на калциевите канали в плазмата. (CYP3A и/или CYP2D6 инхибиране)</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се комбинират с усилен дарунавир.</p>

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболитирани предимно чрез СУРЗА (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	<p>Флутиказон в едно клинично проучване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са прилагани заедно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, концентрациите на флутиказон пропионат в плазмата се увеличават значително, докато вътрешните стойности на кортизола намаляват приблизително с 86% (90% доверителен интервал – 82-89%). Може 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. Това може също така да се наблюдава и при други кортикостероиди, които се метаболитират посредством P450 3A, например будезонид. Ефектите от високата системна експозиция на флутиказон върху стойностите на ритонавир в плазмата са неизвестни.</p> <p>Други кортикостероиди: взаимодействието не е проучено. Концентрациите на тези лекарствени продукти в плазмата може да се повишат при едновременно приложение с дарунавир и ниска доза ритонавир, което да доведе до понижаване на концентрациите на кортизол в серума.</p>	<p>Едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и кортикостероиди (всички пътища на въвеждане), които се метаболитират чрез СУРЗА, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна недостатъчност.</p> <p>Не се препоръчва едновременно приложение с кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУРЗА, освен ако потенциалната полза за пациента не превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти.</p> <p>Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които са по-слабо зависими от СУРЗА метаболитизма, напр. беклометазон, особено за дългосрочна употреба.</p>
Дексаметазон (за системно приложение)	Не е проучено. Дексаметазон може да намали концентрацията на дарунавир в плазмата. (СУРЗА индукция)	Дексаметазон за системно приложение трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с усилен дарунавир.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ЕНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Не е проучено. Едновременната употреба на бозентан и усилен дарунавир може да повиши концентрациите на бозентан в плазмата. Очаква се бозентан да понижи концентрацията на дарунавир и/или неговия фармакоусилвател в плазмата. (СУР3А индукция)	Когато се прилага едновременно с дарунавир и ниска доза ритонавир, трябва да се проследява поносимостта на пациента към бозентан. Не се препоръчва едновременното приложение на дарунавир заедно кобицистат и бозентан.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ СРЕЩУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A протеазни инхибитори		
Елбасвир/гразопревив	Дарунавир с ниска доза ритонавир може да повиши експозицията на гразопревив.(СУР3А и ОАТР1В инхибиране)	Едновременната употреба на дарунавир с ниска доза ритонавир и елбасвир/гразопревив е противопоказана (вж. точка 4.3).
Глекапревив/ пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения усилен дарунавир може да повиши експозицията на глекапревив и пибрентазвир. (Р-гр, ВСРР и/или ОАТР1В1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на усилен дарунавир с глекапревив/пибрентазвир.
БИЛКОВИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Жълтият кантарион се очаква да понижи концентрациите на дарунавир и фармакоусилвателите му в плазмата. (СУР450 индукция)	Усилен дарунавир, не трябва да се използва едновременно 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 стойности. 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 концентрации в плазмата, когато се прилагат заедно с усилен дарунавир. (СУР3А инхибиране)	Повишените концентрации на ловастатин или симвастатин в плазмата може да причинят миопатия, включително рабдомиолиза. Следователно, не се препоръчва едновременната употреба на усилен дарунавир с ловастатин и симвастатин (вж. точка 4.3).

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
Аторвастатин 10 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↑ 3-4 пъти аторвастатин C _{min} ↑ ≈5,5-10 пъти аторвастатин C _{max} ↑ ≈2 пъти # дарунавир/ритонавир аторвастатин AUC ↑ 290% ^Ω аторвастатин C _{max} ↑ 319% ^Ω аторвастатин C _{min} ND ^Ω ^Ω с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е необходимо приложение на аторвастатин и усилен дарунавир, препоръчва се да се започне с доза на аторвастатин 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 усилен дарунавир, се препоръчва започване с най-ниската възможна доза правастатин и след това титриране до желанния клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
Rosuvastatin 10 mg once daily	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% въз основа на публикувани данни с дарунавир/ритонавир розувастатин AUC ↑ 93% [§] розувастатин C _{max} ↑ 277% [§] розувастатин C _{min} ND [§] [§] с дарунавир /кобицистат 800/150 mg	Когато е необходимо приложение на розувастатин и усилен дарунавир се препоръчва започване с най-ниската възможна доза розувастатин и след това титриране до желанния клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността.
ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква потенциран дарунавир да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	#дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Усилен дарунавир може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без адаптиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Не е проучено. Експозицията на тези имunosупресори ще се увеличи при едновременното им приложение с усилен дарунавир. (CYP3A инхибиране)	В случай на едновременно приложение трябва да бъде провеждано терапевтично мониториране на стойностите на имunosупресора. Не се препоръчва едновременна употреба на еверолимус и усилен дарунавир.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Не е проучено. Едновременната употреба на салметерол и усилен дарунавир може да повиши концентрацията на салметерол в плазмата.	Едновременна употреба на салметерол и усилен дарунавир 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% Дарунавир/кобицистат може да повиши концентрациите на метадон в плазмата (виж КХП за кобицистат).	Когато се започва едновременно приложение на усилен дарунавир, не се изисква адаптиране на дозата на метадон. Все пак може да е необходима повишена доза 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 адаптиране.
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 адаптиране на дозата бупренорфин, когато се започва съвместно приложение на усилен дарунавир, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че потенциран дарунавир може да повиши плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато потенциран дарунавир се прилага едновременно с тези аналгетици.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
<p>Дроспиренон Етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg веднъж дневно)</p> <p>Етинилестрадиол Норетиндрон 35 µg /1 mg веднъж дневно</p>	<p>дроспиренон AUC ↑ 58%^ε дроспиренон C_{min} ND^ε дроспиренон C_{max} ↑ 15%^ε етинилестрадиол AUC ↓ 30%^ε етинилестрадиол C_{min} ND^ε етинилестрадиол C_{max} ↓ 14%^ε ^ε с дарунавир /кобицистат</p> <p>етинилестрадиол AUC ↓ 44%^β етинилестрадиол C_{min} ↓ 62%^β етинилестрадиол C_{max} ↓ 32%^β норетиндрон AUC ↓ 14%^β норетиндрон C_{min} ↓ 30%^β норетиндрон C_{max} ↔^β ^β с дарунавир/ритонавир</p>	<p>Когато дарунавир се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия.</p> <p>Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато естроген-базирани контрацептиви се прилагат едновременно с усилен дарунавир. Пациентите, които използват естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично наблюдавани за признаци на естрогенен дефицит.</p>
ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на усилен дарунавир и налоксегол е противопоказано.
ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ, ИНХИБИТОРИ НА ТИП 5 (PDE-5)		
<p>За лечение на еректилна дисфункция Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил</p>	<p>В едно проучване 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.</p>	<p>Комбинацията на аванафил и усилен дарунавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на други инхибитори на PDE5 за лечение на еректилна дисфункция с усилен дарунавир трябва да става с повишено внимание. Ако има показания за едновременно приложение на усилен дарунавир и силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, непревишаваща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, непревишаваща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, непревишаваща 10 mg за 72 часа.</p>

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Не е проучено. Едновременната употреба на силденафил или тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония заедно с усилен дарунавир може да повиши концентрациите на силденафил и тадалафил в плазмата.	Не е установена безопасна и ефективна доза на силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложен едновременно с усилен дарунавир. Съществува повишена възможност за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Ето защо едновременната употреба на усилен дарунавир и силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказана (вж. точка 4.3). Едновременно приложение на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с усилен дарунавир не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 20 mg веднъж дневно	дарунавир AUC ↔ #дарунавир C _{min} ↔ #дарунавир C _{max} ↔	Усилен дарунавир може да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствени взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА/ХИПНОТИЦИ		
<p>Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (парентерално) Золпидем</p> <p>Мидазолам (перорално) Триазолам</p>	<p>Не е проучено. Седативни средства/хипнотици екстензивно се метаболизира от CYP3A. Едновременното приложение с усилен дарунавир може да причини значително повишение на концентрацията на тези лекарствени продукти.</p> <p>Едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с усилен дарунавир може да причини значително повишение на концентрацията на този бензодиазепин. Данните от едновременната употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможност за 3-4кратно повишение на стойностите на мидазолам в плазмата.</p>	<p>Препоръчва се клинично наблюдение, когато усилен дарунавир се прилага едновременно с тези седативни средства/хипнотици, като трябва да се обмисли по-ниска доза за седативните средства/хипнотиците. Употребата на дарунавир заедно с ниска доза ритонавир и триазолам е противопоказана.</p> <p>Ако усилен дарунавир 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 седиране. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.</p> <p>Приложението на усилен дарунавир с триазолам или перорален мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ		
Дапоксетин	Не е проучено.	Едновременното приложение на усилен дарунавир с дапоксетин е противопоказано.
УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА		
Фезотеродин Солифенацин	Не е проучено.	Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.

проучванията са проведени с дарунавир при дози, по-ниски от препоръчителните или с различна схема на дозиране (вж. точка 4.2 Дозировка).

† Ефикасността и безопасността при употребата на дарунавир със 100 mg ритонавир и друг HIV PI (напр. (фоз)ампренавир 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.

‡ Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

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 с дарунавир при бременни жени след раждането. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Лечение с Дарунавир/кобицистат не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с Дарунавир/кобицистат, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Дарунавир, приложен 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 стойности (1 000 mg/kg/дневно) води до токсичност в потомството.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат дарунавир.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на дарунавир върху фертилитета при хора. При приложение 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 едновременно 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

Резюме 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 проучване 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 представени по системно-органни 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

MedDRA системно-органен клас 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

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<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	инсомния
Нечести	депресия, дезориентация, тревожност, нарушение на съня, необичайни сънища, кошмари, намалено либидо
Редки	състояние на обърканост, промени в настроението, безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	главоболие, периферна невропатия, замаяност
Нечести	летаргия, парестезия, хипостезия, промяна на вкуса, нарушение на вниманието, увреждане на паметта, сънливост
Редки	синкоп, конвулсии, загуба на вкуса, нарушаване на фазите на съня
<i>Нарушения на окото</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

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	
Много чести	диария
Чести	повръщане, гадене, болка в корема, повишаване стойностите 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 изпотяване, алоpecia, акне, суха кожа, пигментация на ноктите
Редки	DRESS, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, дерматит, себорейен 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

MedDRA системно-органен клас Категория по честота	Нежелана реакция
<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, кристална нефропатия [§]
<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

[§] нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

Нежелани реакции, наблюдавани с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти

MedDRA системно-органен клас 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>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	диария, гадене
Чести	повръщане, коремна болка, подуване на корема, диспепсия, метеоризъм, повишаване на панкреасните ензими
Нечести	остър панкреатит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
Чести	повишаване на чернодробните ензими
Нечести	хепатит*, цитолитичен хепатит*

MedDRA системно-органен клас	Нежелана реакция
Категория по честота	
<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 бъбреците и пикочните пътища</i>	
Редки	кристална нефропатия [§]
<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 може също да се очакват и при дарунавир/кобицистат.

[§] нежелана реакция, установена в постмаркетингови условия. Според указанията относно кратката характеристика на продукта (издание 2, м. септември 2009 г.) честотата на тази нежелана реакция в постмаркетингови условия е определена с използване на „Правилото на 3“.

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 проучване с една група, оценяващо 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, обрив е наблюдаван по-често при терапевтични схеми, съдържащи дарунавир + ралтегравир, в сравнение със съдържащите дарунавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир. Обрив, считан от изследователя за свързан с лекарството, настъпва с подобна честота. Експозиционно-коригираната честота на обрива (при всички причинно-следствени връзки) е съответно 10,9, 4,2 и 3,8 на 100 пациентогодини (ПГ), а свързаната с лекарството честота на обрива 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 стойностите 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 САРТ. 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 САРТ, може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); 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 на дарунавир с ритонавир при педиатрични пациенти е направена на базата на 48-седмичен анализ на данните за безопасност от три Фаза II проучвания. Оценени са следните популации пациенти (вж. точка 5.1):

- 80 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция, с вече прилагана 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.

Оценката на безопасността на дарунавир с кобицистат при педиатрични пациенти е извършена при юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в клиничното изпитване GS-US-216-0128 (лекувани преди това, с вирусна супресия, N=7). Анализите на безопасността в това проучване при юноши не установяват нови проблеми с безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на дарунавир и кобицистат при възрастни.

Други специални популации

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

От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир, прилаган заедно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били инфектирани едновременно и с хепатит В или С. При инфектираните и с хепатит пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансамини 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 хора 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 контрол на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. 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 е инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (K_D от $4,5 \times 10^{-12}M$). Той селективно инхибира деленето на HIV-кодираниите Gag-Pol полипротеини в инфектираните с 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 периферни мононуклеарни клетки и човешки моноцити/макрофаги при стойности на средната ефективна концентрация (EC_{50}) от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк спектър от HIV-1 група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О-първични изолати, при стойности на EC_{50} от < 0,1 до 4,3 nM.

Тези стойности на EC_{50} 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 може 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), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир при новопоявилите се вируси при селекцията не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Данните от клинични проучвания при пациенти, преминали ART (проучване *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 (FC) на дарунавир в EC_{50} е свързано с намаляване на вирусологичния отговор. Определени са долна и горна клинична прагова стойност – 10 и 40. Изолатите с изходна $FC \leq 10$ 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 изходната стойност, 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 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 ^a , 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 с двоен генотип изходна стойност/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

	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
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и двоеен фенотип изходна стойност/крайна точка, проявили загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като крайна точка в сравнение с изходна стойност, 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

Наблюдава се ниски степени на развитие на устойчив HIV-1 вирус при пациенти, нелекувани с ART, които се лекуват за първи път с дарунавир/кобицистат, веднъж дневно, в комбинация с други ART и при пациенти, лекувани с ART, без мутации, свързани с резистентност към дарунавир, получаващи дарунавир/кобицистат в комбинация с други ART. В таблицата по-долу са показани развитието на HIV-1 протеазни мутации и загубата на чувствителност към протеазни инхибитори в случаите на вирусологичен неуспех като крайна точка в проучване GS-US-216-130

	GS-US-216-0130 Седмица 48	
	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=18
Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и с генотипни данни за развити мутации ^b като крайна точка, n/N		
Основни (главни) PI мутации	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7

GS-US-216-0130 Седмица 48		
	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N=18
Брой пациенти с вирусологичен неуспех ^a и фенотипни данни, показващи резистентност към PI като крайна точка ^b , n/N		
HIV PI		
дарунавир	0/8	0/7
ампренавир	0/8	0/7
атазанавир	0/8	0/7
индинавир	0/8	0/7
лопинавир	0/8	0/7
саквинавир	0/8	0/7
типранавир	0/8	0/7

^a Вирусологичен неуспех дефиниран като: несупресиран, потвърдено чрез намаление на HIV 1 РНК < 1 log₁₀ в сравнение с изходна стойност и ≥ 50 копия/ml на седмица 8; ребаунд: HIV 1 РНК < 50 копия/ml последвано от потвърдени HIV 1 РНК ≥ 400 копия/ml или потвърдено > 1 log₁₀ HIV 1 РНК повишение спрямо надира; прекратяване на лечението с HIV 1 РНК ≥ 400 копия/ml на последната визита.

^b IAS-USA списъци

^v При GS-US216-130 фенотипа на изходна стойност не е наличен

Кръстосана резистентност

ФС на дарунавир е по-малка от 10 за 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 неуспех от вирусологичното лечение в проучването *ARTEMIS* не е наблюдавана кръстосана резистентност с друг протеазен инхибитор.

При неуспех от вирусологичното лечение в проучването GS-US-216-130 не е наблюдавана кръстосана резистентност с други HIV протеазни инхибитори.

Клинични резултати

Фармакокинетичният усилващ ефект на кобицистат върху дарунавир е оценен във Фаза I проучване при здрави индивиди, подложени на лечение с дарунавир 800 mg в комбинация с кобицистат 150 mg или ритонавир 100 mg веднъж дневно. Фармакокинетичните параметри на дарунавир в равновесно състояние са съпоставими, когато са усилены с кобицистат в сравнение с ритонавир. За информация относно кобицистат се консултирайте с кратката характеристика на продукта.

Възрастни пациенти

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 150 mg кобицистат веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART и пациенти, лекувани с ART

GS-US-216-130 е Фаза III проучване с една група, отворено, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с кобицистат при 313 HIV-1 инфектирани възрастни пациенти (295 без предшестващо лечение и 18 с предшестващо лечение). Тези пациенти са получили дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно с избран от изследователя поддържащ режим, който се състои от 2 активни NRTI.

HIV-1 инфектирани пациенти, които отговарят на критериите за включване в това проучване с генотип при скрининг, който не показва никакви мутации, свързани с резистентност към дарунавир и стойности на HIV-1 РНК в плазмата $\geq 1\ 000$ копия/ml. Таблицата по-долу показва данните за ефикасността от анализ на седмица 48 от проучване GS-US-216-130:

Резултати на седмица 48	GS-US-216-0130		
	Нелекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=295	Лекувани с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно+ OBR N=18	Всички дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N=313
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
средна промяна на HIV-1 РНК спрямо изходните стойности (log ₁₀ копия/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	+174	+102	+170

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Приписана стойност от продължаващо последно наблюдение

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 ефикасност на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно се основават на анализ на данните на седмица 192 от рандомизирано, контролирано, открито Фаза III проучване *ARTEMIS* при пациенти, на които не е прилагана ART, инфектирани с HIV-1, сравняващи 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 групи е използван фиксиран основен режим, съставен от тенофовир дизопростроил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

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

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 в лечението (95% CI от разликата)	Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N=343	Лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N=346	Разлика в лечението (95% CI от разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^b Всички пациенти	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^г	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^г
С изходна стойност на HIV-РНК < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^г	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^г
С изходна стойност на HIV-РНК ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^г	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	3,6% (1,9; 25,3) ^г
С изходен брой на CD4+ клетки < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^г	78,7% (111/141)	96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^г
С изходен брой на CD4+ клетки ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^г	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^г
Средна промяна в броя на CD4+ клетки спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^д	137	141		171	188	

^a Данни, базирани на анализи на седмица 48

^b Данни, базирани на анализи на седмица 96

^в Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^г Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

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

Не по-малка ефективност на вирусологичния отговор към лечението с дарунавир/ритонавир, изразен като процент на пациентите с стойност на HIV-1 РНК в плазмата < 50 копия/ml е демонстрирана (в предварително определената граница от 12% не по-малка ефективност) 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 проучване ARTEMIS. Те са запазили до седмица 192 от лечението в проучване 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, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не показват мутации, свързани с резистентност към дарунавир (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингова стойност на HIV-1 РНК > 1 000 копия/ml. Анализът на ефикасността е направен на основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете групи е използвана оптимална основна схема (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 в лечението (95% CI за разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a С изходна стойност на HIV-1 РНК (копия/ml) < 100 000 ≥ 100 000	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	1,2% (-6,1; 8,5) ^б 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
С изходен брой на CD4+ клетки (x10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип Тип В Тип АЕ Тип С друг ^в	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности (x 10 ⁶ /l) ^д	108	112	-5 ^г (-25; 16)

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^б Въз основа на нормална приблизителна стойност на разликата в процента на отговорите

^в Субтипове А1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^г Разлика в средните стойности

^д 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 50 копия/ml (в предварително определена 12% раница за липса на превъзходство) в сравнение с двете популации на лечение с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно – ИТТ и ОР.

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.

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 под 18 години и с минимално тегло 40 kg, които не са лекувани с ART. Тези пациенти са получавали дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж зневно в комбинация с други антиретровирусни средства. Вирусологичният отговор е дефиниран като намаляване на вирусния товар на HIV-1 РНК в плазмата 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)
CD4+ процентна промяна спрямо изходните стойности ^b	14
CD4+ средна промяна в броя на клетките спрямо изходните стойности ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ намаляване в плазмения вирусен товар спрямо изходните стойности	100%

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма.

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

В открито клинично изпитване фаза II/III GS-US-216-0128 ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на дарунавир 800 mg и кобицистат 150 mg (прилагани като отделни таблетки) и най-малко 2 NRTI са оценени при 7 инфектирани с HIV-1, лекувани преди това, с вирусна супресия юноши с минимално тегло 40 kg. Пациентите са на стабилна антиретровирусна схема (в продължение на най-малко 3 месеца), състояща се от дарунавир, прилаган с ритонавир в комбинация с 2 NRTI. Те са преминали от ритонавир към кобицистат 150 mg веднъж дневно и са продължили с дарунавир (N=7) и 2 NRTI.

Вирусологичен резултат при лекувани с ART, с вирусна супресия юноши в седмица 48	
GS-US-216-0128	
Резултати в Седмица 48	Дарунавир/кобицистат + най-малко 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 копия/ml според FDA Snapshot Approach	85,7% (6)
CD4+ процентна промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-6,1%
CD4+ брой на клетки: промяна на медианата спрямо изходните стойности ^a	-342 клетки/mm ³

^a Няма приписана стойност (наблюдавани данни).

За допълнителни клинични резултати от проучвания при възрастни и педиатрични пациенти, преминали ART, направете справка с Кратката характеристика на продукта Дарунавир Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg или 600 mg таблетки.

Бременност и след раждане

Дарунавир/ритонавир (600/100 mg два пъти дневно или 800/100 mg веднъж дневно) в комбинация с основна схема, са оценени в клинично проучване при 36 бременни жени (18 във всяка група) 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 31 пациентки, които са останали на антиретровирусното лечение до раждането. Няма нови клинично значими находки 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 едновременно 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 концентрации в плазмата.

Дарунавир се метаболизира основно от цитохром CYP3A. Кобицистат и ритонавир инхибират CYP3A и по този начин значително увеличават концентрациите на дарунавир в плазмата.

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

Абсорбция

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение. Максималните концентрации на дарунавир в плазмата 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 да се приемат 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 изследвания с човешки чернодробни микрозоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира в значителна степен от чернодробната CYP-система и почти изключително от изозима CYP3A4. Едно проучване 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 приема на единична доза ¹⁴C-дарунавир с ритонавир 400/100 mg, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза ¹⁴C-дарунавир може да бъде намерена 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

* Мутации, свързани с резистентност към дарунавир (DRV-RAM): 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 със стойности на HIV-1 РНК в плазмата < 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 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg при педиатрични пациенти, е проучена при 7 юноши на възраст от 12 до под 18 години с минимално тегло 40 kg в Проучване GS-US-216-0128. Средната геометрична експозиция при юношите (AUC_{τ}) е подобна за дарунавир и повишена с 19% за кобицистат в сравнение с експозицията, постигната при възрастни, получавали дарунавир 800 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg в Проучване GS-US-216-0130. Наблюдаваната разлика за кобицистат не се счита за клинично значима.

	Възрастни в Проучване GS-US-216-0130, седмица 24 (Референтна група)^a Средно (%CV) GLSM	Юноши в Проучване GS-US-216-0128, ден 10 (Изпитвана група)^b Средно (%CV) GLSM	Съотношение на GLSM (90% CI) (Изпитвана/референтна)
N	60 ^b	7	
Показател за DRV PK			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^f	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{\max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^f	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Показател за COBI PK			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^f	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C_{\max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^f	32,8 (289,4) 17,2 ^d	28,3 (157,2) 22,0 ^d	1,28 (0,51-3,22)

^a Седмица 24 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Ден 10 интензивни ФК данни от участници, получавали DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 за AUC_{τ} и C_{τ} .

^f Концентрацията преди приложението (0 часа) е използвана като сурогат за концентрацията след 24 часа за целите на изчисляване на AUC_{τ} и C_{τ} в Проучване GS-US-216-0128.

^d N=57 и N=5 за GLSM на C_{τ} съответно в Проучване GS-US-216-0130 и Проучване GS-US-216-0128.

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 на масовия баланс с ¹⁴C-дарунавир с ритонавир показва, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретира в урината непроменена.

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 нарушение (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 едновременно с ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно, показва, че общите концентрации на дарунавир в плазмата 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=12)^a	Трети триместър на бременността (n=12)	След раждане (6-12 седмици) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml ^b	1 922 ± 8 25	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=10 за AUC_{12h}

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

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=17)	Трети триместър на бременността (n=15)	След раждане (6-12 седмици) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml ^a	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

^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_{12h} и C_{min} са съответно 28%, 26% и 26% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 18%, 16% 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 33%, 31% и 30% 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 29%, 32% и 50% по-ниски, в сравнение с тези след раждането.

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно по време бременност води до ниска експозиция на дарунавир. При жени, приемащи дарунавир/кобицистат през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната фракция също значително намалява, включително и понижаване на нивата на C_{min} с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 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=7)	Трети триместър на бременността (n=6)	След раждане (6-12 седмици) (n=6)
C_{max} , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на 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 хемопоестичната 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 малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и увеличени случаи на островна фиброза в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират никакви значими токсикологични находки в прицелните органи при експозиция, равни на експозицията при клиничното приложение на препоръчаната 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 и фертилността при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и стойности на експозиция под (AUC 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчителната доза. До същите стойности на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани 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 на повишаването на теглото на 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 новородените плъхове, които показват реакция на стряскащ отговор на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти могат да са вторични на експозицията на новородените плъхове на активното вещество чрез млякото и/или на токсичността при майката. При лечението с 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 ден от живота. 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 лечението 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 по отношение на скоростта на образуване на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробни ензими при хората дарунавир с ниска доза ритонавир не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за карциногенен 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 са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква 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 тироидни неоплазми. При най-високите дози при изследванията, 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 приложениен на дарунавир при експозиция на или под стойностите на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен при батерия от *in vitro* и *in vivo* изследвания, 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

Силициев диоксид колоиден, безводен
Целулоза микрокристална
Кросповидон
Натриев нишестен гликолат
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

3 години

Период на използване след първото отваряне на бутилката от HDPE: 100 дни.

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

3 години

Период на използване след първото отваряне на бутилката от HDPE: 90 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

Опаковка с блистери от PVC/PE/PVDC-Al

Не съхранявайте при температура над 25°C.

Студено формована опаковка с блистери от PVC/Al/OPA-Al

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Опаковка с флакон от HDPE

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 30 и 60 таблетки и 60 x1 таблетки.

Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al, съдържащ 30 и 60 таблетки и 60 x1 таблетки.

Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържаща 60 и 100 таблетки

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Al, съдържащ 30 таблетки и 30 x1 таблетки.

Блистер от студено формован PVC/Al/OPA-Al, съдържащ 30 таблетки и 30 x1 таблетки.

Бутилка от HDPE с капачка на винт от полипропилен, съдържаща 30, 60 и 90 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки

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

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки

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

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

Дата на първо разрешаване: 4 Януари 2017 г.

Дата на последно подновяване: 16 септември 2021 г.

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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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 лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ 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)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 одобрени 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

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер
480 филмирани таблетки
480 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка
480 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

<Само бутилки:> Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
480 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:
Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1140/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер
240 филмирани таблетки
240 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка
60 филмирани таблетки
240 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

>Само бутилки:<Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки
240 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер
30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
120 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка
30 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

<Само бутилки:> Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viartis 300 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:
Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер
30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

>Само бутилки:< Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

18. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:
Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

60 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

<Само бутилки:> Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Картонена кутия за блистер
30 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки

Картонена кутия за бутилка
30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

>Само бутилки:< Да се използва до 90 дни след първото отваряне.

[Само на картонената кутия:]

Дата на отваряне: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

<Само за опаковка с блистери от PVC/PE/PVDC-Al>

Да не се съхранява над 25°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дарунавир Viatris 800 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Да се използва до 90 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки
дарунавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 75 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

Дарунавир 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някои от следните лекарства

Ако приемате някои 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитатид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение

Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете на Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши стойностите на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имunosупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца

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

Други лекарства и Дарунавир Viatrix

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства”**.

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някои от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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 опиоиди).

- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкрестин* (за лечение на рак).
- *Силденафил, тадалафил, варденфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Бупирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

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

Дарунавир Viatris с храни и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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.

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 единична 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 в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

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

Тегло	Една доза дарунавир е	Една доза ритонавир^а 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

^а ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма в милилитър

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

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

Лекарят ще Ви информира колко Дарунавир Viatris таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за създаване на подходяща дозова схема.

Други лекарствени форми на това лекарство може да се по-подходящи за деца: попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма дарунавир + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма дарунавир + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg*	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 Viatris 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза 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 в милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема дарунавир винаги в комбинация с ритонавир. Дарунавир не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози дарунавир и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако дарунавир 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 с храна. Дарунавир не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да поглъща таблетките с течност, като вода или мляко.

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

Ще Ви е необходима различна доза дарунавир, която не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

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

Дозата е или:

- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Дарунавир Viatris 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за създаването на схема от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте дарунавир винаги заедно с ритонавир. Дарунавир не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте дарунавир с храна. Дарунавир не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.

- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- Дарунавир Viatris 75 милиграма и 150 милиграма таблетки са създадени за употреба при деца, но също така може да се използват в някои случаи и при възрастни.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

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

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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 кожата или бялата част на очите Ви, тъмна урина (с цвят на чай), изпражнения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане 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. Ето защо е важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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, лющещ 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
- висока температура, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- ерекtilна 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 с или без възпаление

- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.
- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

За бутилки: Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 75 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон, натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M“ от едната страна и „DV1“ от другата страна.

Дарунавир Viatris 75 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 480 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 480 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 150 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

Дарунавир 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някои от следните лекарства

Ако приемате някои 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитатид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение

Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете на Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши двоятностите на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имunosупресия, по-високият индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца

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

Други лекарства и Дарунавир Viatris

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в абзаца, озаглавен **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства.”**.

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някои от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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/налксон* (лекарства за лечение на зависимост от опиоиди).

- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак).
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, вardenафил, 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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золтидем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

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

Дарунавир Viatris с храна и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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.

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 единична 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 в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

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

Тегло	Една доза дарунавир е	Една доза ритонавир^а 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

^а ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма в милилитър

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

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

Лекарят ще Ви информира колко Дарунавир Viatris таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за създаване на подходяща дозова схема.

Други лекарствени форми на това лекарство може да се по-подходящи за деца: попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма дарунавир + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма дарунавир + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg*	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 Viatris 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза 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 в милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема дарунавир винаги в комбинация с ритонавир. Дарунавир не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози дарунавир и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако дарунавир 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 с храна. Дарунавир не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да поглъща таблетките с течност, като вода или мляко.

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

Ще Ви е необходима различна доза дарунавир, която не може да се приложи с таблетките от 150 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

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

Дозата е или:

- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Дарунавир Viatris 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за създаването на схема от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте дарунавир винаги заедно с ритонавир. Дарунавир не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.

- Приемайте дарунавир с храна. Дарунавир не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.
- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- Дарунавир Viatris 75 милиграма и 150 милиграма таблетки са създадени за употреба при деца, но също така може да се използват в някои случаи и при възрастни.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

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

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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 болка, болка и неприятно усещане 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. Ето защо е важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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
- висока температура, 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 с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.
- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Само бутилки: Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 150 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон, натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M“ от едната страна и „DV2“ от другата страна.

Дарунавир Viatris 150 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 240 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 60 и 240 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limitd
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. Z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 300 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

Дарунавир 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някои от следните лекарства

Ако приемате някои 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение
Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете на Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши двукратно нивото на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имunosупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца

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

Други лекарства и Дарунавир Viatris

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в текста **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства:”**.

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някое от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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 опиоиди).
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, 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).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золтидем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

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

Дарунавир Viatris с храна и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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.

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

Ще Ви е необходима различна доза дарунавир, която не може да се приложи с таблетките от 300 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

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

Дозата е или:

- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Дарунавир Viatris 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за създаването на схема от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте дарунавир винаги заедно с ритонавир. Дарунавир не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте две таблетки от 300 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте две таблетки от 300 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте дарунавир с храна. Дарунавир не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.
- Преглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- Дарунавир Viatris 75 милиграма и 150 милиграма таблетки са създадени за употреба при деца, но също така може да се използват в някои случаи и при възрастни.

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 единична 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 в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

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

Тегло	Една доза дарунавир е	Една доза ритонавир ^а 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

^а ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма в милилитър

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

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

Лекарят ще Ви информира колко Дарунавир Viatris таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за създаване на подходяща дозова схема.

Други лекарствени форми на това лекарство може да се по-подходящи за деца: попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма дарунавир + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма дарунавир + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg*	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 Viatris 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 75 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза дарунавир е	Една доза ритонавир ^а 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

^а ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма в милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема дарунавир винаги в комбинация с ритонавир. Дарунавир не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози дарунавир и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако дарунавир 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 с храна. Дарунавир не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да поглъща таблетките с течност, като вода или мляко.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

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

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарства против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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 болка, болка или неприятно усещане 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. Ето защо е важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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, лющещ 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
- висока температура, 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 с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.

- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Само бутилки: Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 300 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон (Тип А), натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV3” от другата страна.

Дарунавир Viatris 300 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 30, 60 и 120 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 30 и 120 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Mylan Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 400 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 40 килограма, които са инфектирани 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 трябва да се приема в комбинация с ниска доза клобицистат или 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някое 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфуозин</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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение

Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете на Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши двоятностите на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Дарунавир Viatris

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в текста **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства:”**.

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някои от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите,

ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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 опиоиди).
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак).
- *Силденафил, тадалафил, варденфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золтидем* (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 Viatris с храна и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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 400 mg таблетки трябва да се използват само за създаването на схема от 800 милиграма веднъж дневно.

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

Обичайната доза дарунавир е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Viatris или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Viatris) веднъж дневно.

Трябва да приемате дарунавир всеки ден и винаги в комбинация с кобицистат 150 милиграма или 100 милиграма ритонавир, както и с храна. Действието на дарунавир не е ефективно без кобицистат или ритонавир и храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека храна 30 минути преди приема на Вашата доза дарунавир и кобицистат или ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не спирайте приема на дарунавир и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

Инструкции за възрастни

- Приемайте две таблетки от 400 милиграма едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте дарунавир винаги заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте дарунавир с храна.
- Погълчайте таблетките с течност, например с вода или мляко.
- Приемайте останалите си лекарства за ХИВ, прилагани едновременно с дарунавир и кобицистат или ритонавир, съгласно препоръките на Вашия лекар.

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

Дозата е или:

- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 150 милиграма клобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно;
ИЛИ
- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

- Обичайната доза дарунавир е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат веднъж дневно.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 kg, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат веднъж дневно
ИЛИ
- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) 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 прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 килограма

- Приемайте 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте дарунавир винаги заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат.
- Приемайте дарунавир с храна.
- Преглъщайте таблетките с течност, например вода или мляко.
- Приемайте Вашите други лекарства за ХИВ, прилагани в комбинация с дарунавир и ритонавир или кобицистат, както Ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

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

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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 болка, болка и неприятно усещане 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. Ето защо е важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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
- висока температура, 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 с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.
- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Само бутилки: Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 400 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон (Тип А), натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV4” от другата страна.

Дарунавир Viatris 400 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 30 и 60 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 60 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1

Унгария

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

Ирландия

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. D. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. D. Hoehe

Hessen, 61352

Германия

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 15 килограма, които са инфектирани с ХИВ и които вече са използвали други антиретровирусни лекарства.

Дарунавир 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някои от следните лекарства

Ако приемате някои 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитатид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение

Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете с Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши стойностите на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имunosупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца

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

Други лекарства и Дарунавир Viatris

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в текста **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства.”**

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някои от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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 опиоиди).
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).

- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкрестин* (за лечение на рак).
- *Силденафил, тадалафил, вardenфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Силденафил, вardenафил, 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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босентан* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золпидем* (седативни средства)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (за лечение на психиатрични състояния)

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

Дарунавир Viatris с храна и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар.

Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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.

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

Ще Ви е необходима различна доза дарунавир, която не може да се приложи с таблетките от 600 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

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

Дозата е или:

- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно;
ИЛИ
- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно. Дарунавир Viatris 400 милиграма и 800 милиграма таблетки трябва да се използват само за създаването на схема от 800 милиграма един път дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Указания за възрастни

- Приемайте дарунавир винаги заедно с ритонавир. Дарунавир не може да действа правилно без ритонавир.
- Сутрин приемайте една таблетка от 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Вечер приемайте една таблетка от 600 милиграма дарунавир, заедно със 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте дарунавир с храна. Дарунавир не може да действа правилно без храна. Видът на храната не е важен.
- Поглъщайте таблетките с напитка, като вода или мляко.
- Дарунавир Viatris 75 милиграма и 150 милиграма таблетки са създадени за употреба при деца, но също така може да се използват в някои случаи и при възрастни.

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 единична 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 в комбинация със 100 милиграма ритонавир веднъж дневно.

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

Тегло	Една доза 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
повече от 40 килограма	800 милиграма	100 милиграма

^a ритонавир перорален разтвор: 80 милиграма в милилитър

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

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

Лекарят ще Ви информира колко Дарунавир Viatris таблетки и колко ритонавир (капсули, таблетки или разтвор) трябва да приема детето. Предлагат се таблетки с различно количество на активното вещество и Вашият лекар може да предпише конкретна комбинация от таблетки за създаване на подходяща дозова схема.

Други лекарствени форми на това лекарство може да се по-подходящи за деца:попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка два пъти дневно

Тегло	Една доза е
между 15 и 30 kg	375 милиграма дарунавир + 50 милиграма ритонавир два пъти дневно
между 30 и 40 kg	450 милиграма дарунавир + 60 милиграма ритонавир два пъти дневно
над 40 kg*	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 Viatris 800 милиграма веднъж дневно. Тази доза не може да се приложи с таблетките от 600 милиграма. Дарунавир Viatris се предлага и в друго количество на активното вещество.

Дозировка веднъж дневно

Тегло	Една доза 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 в милилитър

Указания за деца

- Детето трябва да приема дарунавир винаги в комбинация с ритонавир. Дарунавир не действа правилно без ритонавир.
- Детето трябва да приема правилните дози дарунавир и ритонавир два пъти дневно или веднъж дневно. Ако дарунавир 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 с храна. Дарунавир не действа правилно без храна. Видът на храната не е от значение.
- Детето трябва да поглъща таблетките с течност, като вода или мляко.
- Дарунавир Viatris 75 милиграма и 150 милиграма таблетки са създадени за употреба при деца с тегло под 40 kg, но също така може да се използват в някои случаи и при възрастни.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

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

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и ритонавир

Ако повърнете **до 4 часа** от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете **повече от 4 часа** след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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

цвет на чай), изпращения с много светъл цвят, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане 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. Ето защо е важно да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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
- висока температура, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- ерекtilна 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 с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.
- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Само бутилки: Да се използва до 100 дни след първото отваряне.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 600 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон, натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M“ от едната страна и „DV5“ от другата страна.

Дарунавир Viatris 600 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 30 и 60 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 30, 60 и 90 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Viatriis Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

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

Листовка: информация за потребителя

Дарунавир Viatris 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, фармацевт или медицинска сестра.
- 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, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Дарунавир Viatris и за какво се използва

Какво представлява Дарунавир Viatris?

Дарунавир Viatris съдържа активното вещество дарунавир. Дарунавир представлява антиретровирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекции, причинени от човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към група лекарства, които се наричат протеазни инхибитори. Дарунавир 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 се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 3 години и повече, с тегло поне 40 килограма, които са инфектирани 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 трябва да се приема в комбинация с ниска доза клобицистат или 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 Viatris

Не приемайте Дарунавир Viatris

- ако сте **алергични** към дарунавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б) или към ритонавир.
- 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 Viatris с някое 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 мораво рогче</i> като <i>ерготамин</i> , <i>дихидроерготамин</i> , <i>ергометрин</i> и <i>метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Амиодарон</i> , <i>бепридил</i> , <i>дронедарон</i> , <i>ивабрадин</i> , <i>хинидин</i> , <i>ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни нарушения, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Ловастатин</i> , <i>симвастатин</i> и <i>ломитапид</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 СПИН, принадлежи към същата група като дарунавир
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на хепатит С инфекция
<i>Алфуозин</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
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапоксетин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

Дарунавир не лекува ХИВ-инфекцията.

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

Лицата, които приемат дарунавир, 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 и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появят обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи лекарствата поотделно.

Информирайте Вашия лекар за състоянието Ви ПРЕДИ и ПО ВРЕМЕ НА Вашето лечение

Уверете се, че сте проверили изложеното по-долу и говорете с Вашия лекар, ако нещо от посоченото 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.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. Дарунавир може да повиши стойностите на захар в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и висока температура). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза на опортюнистични инфекции, белезите и симптомите на възпаление от предишна инфекция може 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 Ви. 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 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 може 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, силната имуносупресия, по-високия индекс на телесната маса, може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Симптомите 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.

Хора в старческа възраст

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

Деца и юноши

Дарунавир не е предназначен за употреба при деца на възраст под 3 години или с тегло под 40 килограма.

Други лекарства и Дарунавир Viatris

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

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с дарунавир. Те са изброени по-горе, в текста **“Не комбинирайте Дарунавир Viatris с някои от следните лекарства:”**.

В повечето случаи дарунавир може да се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас [напр. нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), CCR5 антагонисти и инхибитори на сливането (FI)]. Дарунавир 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. Ето защо, винаги съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други анти-ХИВ лекарства и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар кои лекарства може да бъдат комбинирани.

Ефектите на дарунавир може да намалееят, ако приемате някои от следните лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Фенобарбитал, фенитоин* (за предотвратяване на припадъци)
- *Дексаметазон* (кортикостероид)
- *Ефавиренц* (ХИВ 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, и Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, дилтиазем, дизопирамид, карведилол, фелодипин, флекаинид, лидокаин, 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, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта) тъй като техният терапевтичен ефект или нежелани реакции може да се променят.
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. Дарунавир може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за контрол на раждаемостта, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. Дарунавир може да повиши риска от повишаване на нивата на калия от дроспиренон.
- *Аторвастатин, правастатин, розувастатин* (които намаляват количеството на холестерола). Рискът от увреждане на мускулната тъкан може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Кларитромицин* (антибиотик).
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система) тъй като може да се увеличат терапевтичният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на кожата, очите,

ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Тези лекарства обикновено се приемат през устата, инхалират се, инжектират се или се нанасят върху кожата. 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 опиоиди).
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма).
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария).
- *Дазатиниб, еверолимус, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкристин* (за лечение на рак).
- *Силденафил, тадалафил, варденфил* (за еректилна дисфункция или за лечение на заболяване на сърцето и белите дробове, наречено белодробна артериална хипертония).
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на хепатит С инфекция).
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).
- *Фезотеродин, солифеназин* (за лечение на урологични нарушения).

Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни кръвни изследвания и дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото терапевтичният ефект или нежелани реакции на дарунавир или на другите лекарства, може да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Дабигатран етексилат, едоксабан, варфарин* (за намаляване съсирването на кръвта)
- *Алфентанил* (инжекционен силен и кратко действащ аналгетик, който се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Итраконазол, изавуконазол, флуконазол, позаконазол, клотримазол* (за лечение на гъбични инфекции). Вориконазол трябва да се приема само след преценка на лекар
- *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, клоназепам* (за предотвратяване на гърчове или за лечение на някои видове неврологична болка)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска)
- *Босentan* (за лечение на белодробна хипертония).
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам, който се прилага инжекционно, золтидем* (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 Viatris с храна и напитки

Вж. точка 3 “Как да приемате Дарунавир Viatris”.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с ритонавир, освен ако не е изрично предписан от лекар. Бременни жени не трябва да приемат дарунавир с кобицистат.

Поради потенциала от нежелани реакции при кърмачета, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако приемат Дарунавир Viatris.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаян след прием на дарунавир.

Дарунавир Viatris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Дарунавир Viatris

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 Viatris 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 800 mg таблетки са предназначени да се използват само веднъж дневно.

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

Обичайната доза дарунавир е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) веднъж дневно.

Трябва да приемате дарунавир всеки ден и винаги в комбинация с кобицистат 150 милиграма или 100 милиграма ритонавир, както и с храна. Действието на дарунавир не е ефективно без кобицистат или ритонавир и храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека храна 30 минути преди приема на Вашата доза дарунавир и кобицистат или ритонавир. Видът на храната не е от значение. Дори да се почувствате по-добре, не спирайте приема на дарунавир и кобицистат или ритонавир, без да се консултирате с Вашия лекар.

Инструкции за възрастни

- Приемайте една таблетка от 800 милиграма, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте дарунавир винаги заедно със 150 милиграма кобицистат или 100 милиграма ритонавир.
- Приемайте дарунавир с храна.
- Погълчайте таблетките с течност, например с вода или мляко.
- Приемайте останалите си лекарства за ХИВ, прилагани едновременно с дарунавир и кобицистат или ритонавир, съгласно препоръките на Вашия лекар.

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

Дозата е или:

- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 150 милиграма клобицистат или 100 милиграма ритонавир веднъж дневно;
ИЛИ
- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир два пъти дневно.

Обсъдете с Вашия лекар коя е правилната доза за Вас.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 килограма, които не са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

- Обичайната доза дарунавир е 800 милиграма (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат веднъж дневно.

Доза за деца на възраст 3 и повече години с прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 kg, които са приемали антиретровирусни лекарства (лекарят на Вашето дете ще определи това)

Дозата или

- 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма дарунавир) заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат веднъж дневно
ИЛИ
- 600 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 300 милиграма дарунавир или 1 таблетка, съдържаща 600 милиграма дарунавир) 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 прием на ритонавир и на 12 и повече години с прием на кобицистат, с тегло поне 40 килограма

- Приемайте 800 милиграма дарунавир (2 таблетки, съдържащи 400 милиграма Дарунавир Viatris или 1 таблетка, съдържаща 800 милиграма Дарунавир Viatris) едновременно, веднъж дневно, всеки ден.
- Приемайте дарунавир винаги заедно със 100 милиграма ритонавир или 150 mg кобицистат.
- Приемайте дарунавир с храна.
- Погълчайте таблетките с течност, например вода или мляко.
- Приемайте Вашите други лекарства за ХИВ, прилагани в комбинация с дарунавир и ритонавир или кобицистат, както Ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дарунавир Viatris

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

Ако сте пропуснали да приемете Дарунавир Viatris

Ако установите това **в рамките на 12 часа**, трябва да вземете таблетките незабавно. Винаги ги приемайте с клобицистат или с ритонавир и храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава

пропуснете този прием и приемете следващите дози, както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир

Ако повърнете до 4 часа от приема на лекарството, трябва да вземете друга доза Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир с храна възможно най-скоро. Ако повърнете повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приемате друга доза Дарунавир Viatris и кобицистат или ритонавир до следващото обичайно планирано време.

Свържете с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да правите, ако пропуснете доза или повърнете.

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

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на дарунавир. 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 стойностите 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 да започнете лечението с дарунавир. Ако имате инфекция с хроничен 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 болка, болка и неприятно усещане 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. Ето защо е важно е да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали дарунавир трябва да се спре.

Други 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, умора, 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
- висока температура, оток на долните крайници поради задържане на течности, неразположение, раздразнителност, болка
- симптоми на инфекция, херпес симплекс
- ерекtilна 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 с или без възпаление
- промяна в някои стойности на Вашите кръвни клетки или биохимични показатели. 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.
- бъбречно заболяване вследствие на образувалите се кристали в бъбрека в резултат от лечението с дарунавир.

Някои нежелани реакции са типични за анти-ХИВ лекарствата, които са от същата група както дарунавир. 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, фармацевт или медицинска сестра. 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 Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката, след думите „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За блистери с пластмаса от едната страна и алуминиево фолио от другата: Да не се съхранява над 25°C.

За блистери с алуминиево фолио от двете страни: Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

За бутилки: Използвайте в рамките на 90 дни след отварянето. Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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 Viatris

- Активното вещество е дарунавир. Всяка таблетка съдържа 800 милиграма дарунавир.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кросповидон, натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа поливинилов алкохол частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол и талк.

Как изглежда Дарунавир Viatris и какво съдържа опаковката

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с овална форма, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „M” от едната страна и „DV8” от другата страна.

Дарунавир Viatris 800 mg филмирани таблетки са налични в блистерни опаковки, съдържащи 30 таблетки и в пластмасови бутилки, съдържащи 30, 60 и 90 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN
Ирландия

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (2) 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

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

France

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viатris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viатris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

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