

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Zentiva, 75 mg, tabletki powlekane  
Darunavir Zentiva, 150 mg, tabletki powlekane  
Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Zentiva, 75 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg darunawiru.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 1,50 mg sodu.

Darunavir Zentiva, 150 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg darunawiru.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 3,00 mg sodu.

Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg darunawiru.  
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki Darunavir Zentiva, 600 mg zawiera 3,58 mg żółcieni pomarańczowej (E 110), laku oraz 12,01 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Darunavir Zentiva, 75 mg, tabletki powlekane:  
Gładkie, białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki o długości około 9 mm i szerokości około 4 mm.

Darunavir Zentiva, 150 mg, tabletki powlekane:  
Gładkie, owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o długości około 14 mm i szerokości około 7 mm.

Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane:  
Gładkie, owalne, obustronnie wypukłe, pomarańczowe tabletki powlekane o długości około 21 mm i szerokości około 11 mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Darunavir Zentiva stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) (patrz punkt 4.2). Produkt Darunavir Zentiva, tabletki o mocy 75 mg, 150 mg, 600 mg może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- W celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;
- W celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem Darunavir Zentiva w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytycznych do zastosowania produktu Darunavir Zentiva powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Po rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Zentiva, należy poinformować pacjentów, aby nie zmieniali dawkowania, sposobu podania oraz nie przerywali leczenia bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

### Dawkowanie

Produkt Darunavir Zentiva należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Darunavir Zentiva należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Darunawir jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego darunawiru w postaci zawiesiny doustnej).

### *Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwwretrowirusowej*

Zalecana dawka produktu leczniczego Darunavir Zentiva wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem. Tabletki Darunavir Zentiva o mocy 75 mg, 150 mg, 600 mg można stosować do utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki jest właściwe tylko w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na określone substancje barwiące, lub trudności z połknięciem tabletek 600 mg.

### *Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwwretrowirusowej*

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu leczniczego u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu Darunavir Zentiva o mocy 400 mg i 800 mg, tabletki.

*Stosowanie produktu Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwwretrowirusowej.*

W poniższej tabeli przedstawiono zależną od masy ciała dawkę produktu Darunavir Zentiva i rytonawiru u dzieci i młodzieży.

<b>Zalecana dawka produktu Darunavir Zentiva, tabletki i rytonawiru<sup>a</sup> dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwwretrowirusowej</b>	
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Dawka (raz na dobę z jedzeniem)</b>
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę

<sup>a</sup> rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml.

*Stosowanie produktu Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwwretrowirusową.*

Zwykle zalecane jest przyjmowanie produktu Darunavir Zentiva dwa razy na dobę, razem z rytonawirem i jedzeniem.

Schemat przyjmowania produktu Darunavir Zentiva raz na dobę z rytonawirem i z jedzeniem można zastosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwretrowirusowej, lecz bez mutacji

(DRV-RAM)\* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wirusowa HIV-1 RNA wynosi  $<100\ 000$  kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi  $\geq 100 \times 10^6/l$ .

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

W poniższej tabeli przedstawiono zależną od masy ciała dawkę produktu Darunavir Zentiva i rytonawiru u dzieci i młodzieży. Zalecana dawka produktu Darunavir Zentiva w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinna być większa niż zalecana dawka dla dorosłych (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg ze 100 mg raz na dobę).

<b>Zalecana dawka produktu Darunavir Zentiva, tabletki i rytonawiru<sup>a</sup> dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową</b>		
<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Dawka (raz na dobę z jedzeniem)</b>	<b>Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)</b>
$\geq 15$ kg do $< 30$ kg	600 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg produktu Darunavir Zentiva z 50 mg rytonawiru dwa razy na dobę
$\geq 30$ kg do $< 40$ kg	675 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg produktu Darunavir Zentiva z 60 mg rytonawiru dwa razy na dobę
$\geq 40$ kg	800 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg produktu Darunavir Zentiva ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę

<sup>a</sup> rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml.

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwretrowirusowej zaleca się ocenę genotypu HIV. Jednak, gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV, u dzieci i młodzieży, u których nie stosowano wcześniej terapii inhibitorem proteazy HIV zaleca się zastosowanie schematu Darunavir Zentiva z rytonawirem raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV zaleca się przyjmowanie schematu Darunavir Zentiva z rytonawirem dwa razy na dobę.

Dotyczy jedynie produktu leczniczego Darunavir Zentiva o mocy 75 mg i 150 mg, tabletki powlekane:

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na określone substancje barwiące w celu osiągnięcia zalecanej dawki darunawiru wskazane jest zastosowanie tabletek jedynie o mocy 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

#### *Pominięcie dawki*

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu Darunavir Zentiva i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu Darunavir Zentiva i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinnym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt Darunavir Zentiva należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym nasileniu (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Darunavir Zentiva u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia

czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać jego profil bezpieczeństwa. Z tego powodu produktu Darunavir Zentiva nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu Darunavir Zentiva z rytonawirem u dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1). Nie należy stosować produktu Darunavir Zentiva z rytonawirem u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Schemat dawkowania produktu leczniczego Darunavir Zentiva i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabelach powyżej.

#### *Ciąża i połóg*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru z rytonawirem w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży produkt Darunavir Zentiva z rytonawirem można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

#### Sposób podawania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt Darunavir Zentiva z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).
- Stosowanie ryfampicyny razem z darunawirem, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).
- Skojarzone stosowanie z produktem złożonym zawierającym lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z produktami roślinnymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).
- Skojarzone stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:
  - alfuzosynę;
  - amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradynę, chinidynę, ranolazynę;
  - astemizol, terfenadynę;
  - kolchicynę, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
  - pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
  - elbaswir/grazoprewir;
  - cyzapryd;
  - dapoksetynę;
  - domperidon;
  - naloksegol;
  - lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);

- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatynę, lowastatynę i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- dabigatran, tikagrelor (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Darunawir należy zawsze stosować doustnie z rytonawirem w małej dawce w celu poprawy jego właściwości farmakokinetycznych oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$ . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$  (patrz punkt 4.5).

##### Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji towarzyszących oporności na darunawir (DRV-RAM), lub u których wirus HIV-1 RNA wynosi  $\geq 100\,000$  kopii/ml, lub liczba komórek CD4+ wynosi  $< 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) niż  $\geq 2$  NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania darunawiru u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

##### Ciąża

W czasie ciąży produkt Darunavir Zentiva z rytonawirem można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem. Należy zachować ostrożność u kobiet w ciąży przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania darunawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia darunawirem pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje zmniejszona czynność wątroby oraz choroby współistniejące, lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

##### Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem (N=3063) u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi) i zespół Stevensa-Johnsona ( $< 0,1\%$ ), a po wprowadzeniu darunawiru do obrotu zgłaszano przypadki martwicy

toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie darunawiru jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować, ale nie są ograniczone do m.in. ciężkiej wysypki lub wysypki z towarzyszącą gorączką, ogólnego złego samopoczucia, zmęczenia, bóli mięśni lub stawów, pęcherzy, zmian patologicznych w jamie ustnej, zapalenia spojówek, zapalenia wątroby i (lub) eozynofilii.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające darunawir z rytonawirem i raltegrawirem w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera grupę sulfonamidową. Należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

#### Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki polekowego zapalenia wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby) podczas stosowania darunawiru. W trakcie programu badań klinicznych dotyczących darunawiru z rytonawirem (N=3063) u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię przeciwtretowirusową skojarzoną z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii darunawirem z rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia darunawirem z rytonawirem, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli zwiększone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących darunawir z rytonawirem, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

#### Pacjenci z chorobami współistniejącymi

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania darunawiru u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie darunawiru pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest usunięcie ich znacznych ilości w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

##### *Pacjenci z hemofilią*

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad

połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy, zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

#### *Masa ciała i parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

#### *Martwica kości*

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować, żeby zwrócili się do lekarza w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### *Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazane jest kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa terapii. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym  $C_{min}$  darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z darunawirem, należy zastosować schemat darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiny-P (P-gp; patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Dotyczy jedynie produktu Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane produktu Darunawir Zentiva zawierają żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcję alergiczną.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

##### *Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem*

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6 lub transportowanymi przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest w dużym stopniu zależny od CYP3A i dla których zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski indeks terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu doustnym darunawiru w pojedynczej dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę, rytonawir wzmocnił ogólne działanie farmakokinetyczne polegające na około 14-krotnym zwiększeniu ekspozycji ogólnoustrojowej na darunawir. Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który zwiększa jego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak warfaryna) i CYP2C19 (takich jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Rytonawir hamuje białka transportowe glikoproteinę-P, OATP1B1 oraz OATP1B3, i jednoczesne podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylan dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

##### *Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir z rytonawirem*

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir).

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

##### Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem z rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku



średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ( $\leftrightarrow$ ), poniżej ( $\downarrow$ ) lub powyżej ( $\uparrow$ ) zakresu 80-125% (ND – nie badano).

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli #) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie”). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

Poniższa lista przykładów interakcji z lekami nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku jednocześnie podawanego z darunawirem, w celu uzyskania informacji dotyczących drogi metabolizmu, szlaków interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć podczas jednoczesnego stosowania.

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWIWRETROWIRUSOWE PRZECIWIW HIV</b>		
<b><i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i></b>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC $\downarrow$ 22% dolutegrawir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38% dolutegrawir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunawir $\leftrightarrow$ * * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<b><i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i></b>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna $C_{min}$ ND dydanozyna $C_{max}$ $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunawir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru z rytonawirem, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir dyzoproksyl 245 mg raz na dobę †	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir $C_{min}$ $\uparrow$ 37% tenofowir $C_{max}$ $\uparrow$ 24% #darunawir AUC $\uparrow$ 21% #darunawir $C_{min}$ $\uparrow$ 24% #darunawir $C_{max}$ $\uparrow$ 16% ( $\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem dyzoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układuową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina z alafenamidem tenofowiru	alafenamid tenofowiru $\leftrightarrow$ tenofowir $\uparrow$	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200 mg z 10 mg raz na dobę w przypadku stosowania z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru.

Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerkową, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem stosowanym w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
<b>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</b>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efawirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunawir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.  Efawirenz podawany w skojarzeniu ze schematem darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C <sub>min</sub> darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C <sub>min</sub> ↓ 49% etrawiryna C <sub>max</sub> ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C <sub>min</sub> ↔ darunawir C <sub>max</sub> ↔	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% newirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% #stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C <sub>min</sub> ↑ 178% rylpiwiryna C <sub>max</sub> ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<b><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru †</i></b>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	<p>atazanawir AUC ↔            atazanawir C<sub>min</sub> ↑ 52%            atazanawir C<sub>max</sub> ↓ 11%            #darunawir AUC ↔            #darunawir C<sub>min</sub> ↔            #darunawir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanawir: porównanie 300 mg atazanawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę vs. 300 mg atazanawiru raz na dobę w skojarzeniu z 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.            Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.</p>	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	<p>indynawir AUC ↑ 23%            indynawir C<sub>min</sub> ↑ 125%            indynawir C<sub>max</sub> ↔            #darunawir AUC ↑ 24%            #darunawir C<sub>min</sub> ↑ 44%            #darunawir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indynawir: porównanie 800 mg indynawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 800 mg indynawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.            Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru w skojarzeniu z 800 mg indynawirem dwa razy na dobę.</p>	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę	<p>#darunawir AUC ↓ 26%            #darunawir C<sub>min</sub> ↓ 42%            #darunawir C<sub>max</sub> ↓ 17%            sakwinawir AUC ↓ 6%            sakwinawir C<sub>min</sub> ↓ 18%            sakwinawir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie 1000 mg sakwinawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 1000 mg sakwinawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.            Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru w skojarzeniu z 1000 mg sakwinawiru dwa razy na dobę.</p>	Nie zaleca się stosowania darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<b>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru†</b>		
Lopinawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinawir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%‡ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunawir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego stosowanie darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i produktem złożonym lopinawir z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir z rytonawirem 533 mg ze 133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinawir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunawir C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
<b>ANTAGONIŚCI CCR5</b>		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C <sub>min</sub> ND marawirok C <sub>max</sub> ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas stosowania w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA α<sub>1</sub>-ADRENERGICZNEGO</b>		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI ZNIECZULAJĄCE</b>		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru.	Jednoczesne stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
<b>LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE</b>		
Dyzopiramid, Flekainid, Lidokaina (podawana ogólnie), Meksyletyna, Propafenon,  Amiodaron, Beprydyl, Dronedaron, Iwabradyna, Chinidyna, Ranolazyna,	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwarrytmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarrytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.  Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C <sub>min</sub> ND digoksyna C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawirem z rytonawirem. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.

<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C <sub>min</sub> ↑ 174% klarytromycyna C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunawir C <sub>max</sub> ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i (lub) prawdopodobnie glikoproteiny- P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.  W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
<b>LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE/ INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK KRWI</b>		
Apiksaban, Edoksaban, Rywaroksaban,	Nie badano. Jednoczesne podawanie darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran, Tikagrelol	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelol.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dabigatranem lub tikagrelolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie Darunawiru z rytonawirem w małej dawce może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
<b>LEKI PRZECIWPADACZKOWE</b>		
Fenobarbital, Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450).	Darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru z rytonawirem. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru z rytonawirem i z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% w obecności darunawiru z rytonawirem.

Klonazepam	Nie badano. Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną w przypadku stosowania klonazepamu z darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce.
<b>LEKI PRZECIWDOPRESYJNE</b>		
Paroksetyna 20 mg dwa razy na dobę  Sertralina 50 mg raz na dobę  Amitryptylina, Dezypramina, Imipramina, Nortryptylina, Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C <sub>min</sub> ↓ 37% paroksetyna C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↔ #darunawir C <sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↓ 6% darunawir C <sub>max</sub> ↔  Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdopresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdopresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdopresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się dobierane dawki leku przeciwdopresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdopresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdopresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdopresyjnej.  W razie stosowania tych leków przeciwdopresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdopresyjnego.
<b>LEKI PRZECIWWYMIOTNE</b>		
Domperrydon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperrydonu z wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane.
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol, Izawukonazol, Itrakonazol, Pozakonazol  Klotrymazol	Nie badano. Darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu oraz pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)  Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu. darunawir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.

<b>LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ</b>		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.  W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, kolchicyna w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazana (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<b>LEKI PRZECIWMALARYCZNE</b>		
Artemeter z lumefantryną 80 mg z 480 mg, 6 dawek w godzinie: 0., 8., 24., 36., 48., i 60.	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina $C_{min}$ ↔ dihydroartemizynina $C_{max}$ ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna $C_{min}$ ↑ 126% lumefantryna $C_{max}$ ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir $C_{min}$ ↓ 13% darunawir $C_{max}$ ↔	Skojarzone podawanie darunawiru i artemeteru z lumefantryną nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
<b>LEKI STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻENIA PRĄTKAMI</b>		
Ryfampicyna, Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny.  Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

<p>Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę</p>	<p>ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C<sub>min</sub> ** ↑ ND ryfabutyna C<sub>max</sub> ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunawir C<sub>max</sub> ↑ 39% **suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>- deacetyl- metabolit)</p> <p>Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę, gdzie wykazano 10-krotnie zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6- krotnie, podczas gdy C<sub>max</sub> było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej.</p> <p>(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).</p>	<p>Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawiru z rytonawirem. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.</p>
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE</b>		
<p>Dasatynib, Nilotynib, Winblastyna, Winkrystyna</p> <p>Ewerolimus Irynotekan</p>	<p>Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Stężenia tych produktów lecniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru , co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.</p>



<b>LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI</b>		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenie tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A).	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna, Risperidon, Tiorydazyna	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru.
Lurazydon Pimozyd, Sertindol		Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH</b>		
Karwedilol, Metoprolol, Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta- adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta- adrenergicznych. Zaleca się rozważenie zmniejszenia ich dawki.
<b>ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH</b>		
Amlodypina, Diltiazem, Felodypina, Nikardypina, Nifedypina, Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.

<b>KORTYKOSTEROIDY</b>		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	<p>Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.</p> <p>Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu flutikazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu podawanego wziewnie lub donosowo, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINY</b>		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Oczekuje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) jego wzmacniacza w osoczu. (indukcja CYP3A).	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)</b>		
<b>Inhibitory proteazy NS3-4A</b>		
Elbaswir z grazoprewirem	Darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunawir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i boceprewiru.
Glekaprewir z pibrentaswirem	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3).	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem i pibrentaswirem.

Symeprewir	<p>symeprewir AUC ↑ 159%</p> <p>symeprewir <math>C_{min}</math> ↑ 358%</p> <p>symeprewir <math>C_{max}</math> ↑ 79%</p> <p>darunawir AUC ↑ 18%</p> <p>darunawir <math>C_{min}</math> ↑ 31%</p> <p>darunawir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wyniosła 50 mg podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem, w porównaniu z dawką 150 mg w grupie stosującej monoterapię symeprewirem.</p>	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i symeprewirem.
<b>ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE</b>		
Ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Nie badano.</p> <p>Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)</p>	Nie wolno przyjmować darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach z produktami zawierającymi ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A</b>		
Lowastatyna, Symwastatyna	<p>Nie badano.</p> <p>Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)</p>	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	<p>atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie</p> <p>atorwastatyna <math>C_{min}</math> ↑ ≈5,5-10 krotnie</p> <p>atorwastatyna <math>C_{max}</math> ↑ ≈2 krotnie</p> <p>#darunawir z rytonawirem</p>	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg pojedyncza dawka	<p>prawastatyna AUC ↑ 81%*</p> <p>prawastatyna <math>C_{min}</math> ND</p> <p>prawastatyna <math>C_{max}</math> ↑ 63%</p> <p>*aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania</p>	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.

<p>Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę</p>	<p>rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C<sub>max</sub> ↑ 144% • na podstawie opublikowanych danych dotyczących darunawiru z rytonawirem</p>	<p>Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b></p>		
<p>Lomitapid</p>	<p>Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że wzmocniony darunawir zwiększa ekspozycję na lomitapid w przypadku jednoczesnego stosowania. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p><b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA H<sub>2</sub></b></p>		
<p>Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę</p>	<p>#darunawir AUC ↔ #darunawir C<sub>min</sub> ↔ #darunawir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H<sub>2</sub> nie wymaga dostosowania dawki.</p>
<p><b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b></p>		
<p>Cyklosporyna, Syrolimus, Takrolimus</p>	<p>Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.</p>
<p>Ewerolimus</p>		<p>Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusem.</p>
<p><b>AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE</b></p>		
<p>Salmeterol</p>	<p>Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.</p>	<p>Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.</p>
<p><b>NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW</b></p>		
<p>Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg raz na dobę</p>	<p>R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C<sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C<sub>max</sub> ↓ 24%</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z rytonawirem i z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.</p>

Buprenorfina z naloksonem 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z darunawirem i z rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl, Oksykodon, Tramadol	Na podstawie rozważań teoretycznych, wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach jest jednocześnie podawany z tymi lekami przeciwbólowymi.
<b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY</b>		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg / 0,02 mg raz na dobę)  Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	Nie badano z darunawirem z rytonawirem.  etynyloestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etynyloestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etynyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretyndron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretyndron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretyndron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie stosowany z produktem zawierającym drospirenon, z uwagi na możliwość wystąpienia hiperkaliemii.  Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH</b>		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z naloksegolem jest przeciwwskazane.
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil, Syldenafil, Tadalafil, Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji #, zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanofilem i darunawirem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenofilem, wardenofilem lub tadalofilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syldenafil, Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
<b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↔ #darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
<b>LEKI SEDATYWNE/NASENNE</b>		
Buspiron, Klorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam (pozajelitowo) Zoldipem,  Midazolam (doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem i z rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków.  Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i należy rozważyć mniejsze ich dawki.  Jeśli darunawir z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.  Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach jednocześnie z triazolamem lub midazolamem przyjmowanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI</b>		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dapoksetyną jest przeciwwskazane.

<b>LEKI UROLOGICZNE</b>		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować ostrożnie. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny może być konieczne.

# Badania przeprowadzono stosując mniejsze niż zalecana dawki darunawiru lub przy innym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie).

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy HIV PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

‡ Badania przeprowadzono z 300 mg tenofowirem dyzoproksylem fumaranem raz na dobę

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań wpływu na przebieg ciąży z zastosowaniem darunawiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc. na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia zakażenia HIV jak i możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania darunawiru.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Darunawir w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych (N= 2613 uprzednio leczonych pacjentów), którzy rozpoczęli leczenie darunawirem z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi

w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii darunawirem z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę wyniósł 162,5 tygodni.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorią częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania darunawiru z rytonawirem w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu*

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zakażenie wirusem opryszczki ( <i>Herpes simplex</i> )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
	rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH) we krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
	niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Zaburzenia psychiczne	często	bezsenna
	niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, nieprawidłowe sny, koszmary nocne, zmniejszony popęd płciowy,
	rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
	niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
	rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu faz snu
Zaburzenia oka	niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
	rzadko	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego



<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia serca	niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
	rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
	rzadko	wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka
	często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
	niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odruchy wymiotne, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, zaburzenia czucia w jamie ustnej
	rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, krwawe wymioty, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
	niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
	niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, pigmentacja paznokci
	rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
	nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
	rzadko	szttywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
	rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	astenia, zmęczenie
	niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, odczucie gorąca, drażliwość, ból
	rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Wysypka*

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających darunawir z rytonawirem z raltegrawirem w porównaniu do schematów z darunawirem z rytonawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez darunawiru z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzone podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe*

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko rhabdomyolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

### Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następującą populację pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano darunawir w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały darunawir w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którzy otrzymywali darunawir raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C*

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania darunawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania darunawiru polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy  
kod ATC: J05AE10.

#### Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ( $K_D = 4,5 \times 10^{12} \text{M}$ ). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego  $EC_{50}$  w zakresie 1,2 - 8,5 nM (0,7 - 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości  $EC_{50}$  w zakresie od < 0,1 - 4,3 nM.

Wartości  $EC_{50}$  plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87  $\mu\text{M}$  do > 100  $\mu\text{M}$ .

#### Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (zakres: 23 - 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić powstawaniem tych mutacji proteazy.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie TITAN i zbiorcza analiza badań POWER 1, 2 i 3 oraz badań DUET 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations*, RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczęcia badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (ang. *Fold Change*, FC)  $EC_{50}$  darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym  $FC \leq 10$  są wrażliwe; izolaty z  $FC > 10$  do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z  $FC > 40$  są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych). Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, u których doszło do niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań ARTEMIS, ODIN i TITAN.

	ARTEMIS tydzień 192.	ODIN tydzień 48.		TITAN tydzień 48.
	Darunawir z rytonawirem			
	800 mg ze 100 mg raz na dobę N=343	800 mg ze 100 mg raz na dobę N=294	600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę N=296	600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty, Nieosiągnięta supresja	39 (11,4%) 16 (4,7%)	11 (3,7%) 54 (18,4%)	11 (3,7%) 43 (14,5%)	16 (5,4%) 15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje <sup>b</sup> w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

<sup>b</sup> listy IAS-USA

#### Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

Wśród wirologicznych niepowodzeń badania ARTEMIS nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

#### Wyniki badań klinicznych

##### Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunawir Zentiva o mocy 400 mg i 800 mg, tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml zawierająca darunawir.

*Skuteczność darunawiru 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Dowody skuteczności leczenia darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na

analizie 96 tygodni badania III fazy TITAN w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy ODIN w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb POWER 1 i 2 u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) *versus* lopinawir z rytonawirem (400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje analizę danych dotyczących skuteczności z 48 tygodni badania TITAN.

TITAN			
Wyniki	Darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę + OBR N = 298	Lopinawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę + OBR N = 297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirologicznej).

<sup>b</sup> Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

<sup>c</sup> Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię darunawirem z rytonawirem zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i < 50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) w 48. tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu TITAN u 60,4% pacjentów w ramieniu darunawir z rytonawirem z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96. tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir z rytonawirem [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie ODIN jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy: darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę *versus* darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiramią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę + OBR n = 294	darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę + OBR n = 296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (× 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
Typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Inne <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (× 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

<sup>b</sup> Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

<sup>d</sup> Różnica średnich

<sup>e</sup> Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia darunawirem z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ < 100 × 10<sup>6</sup>/l (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania POWER 1 i POWER 2 są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitor(y) proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca inhibitor proteazy. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
Wyniki	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
	darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę N = 131	Grupa kontrolna N = 124	Różnica w leczeniu	darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę N = 131	Grupa kontrolna N = 124	Różnica w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4; 44,1) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania ( $\times 10^6/l$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

<sup>b</sup> Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

<sup>c</sup> 95% przedziały ufności

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwwirusową i korzystny efekt immunologiczny.

Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48., 47 pacjentów (80% respondentów w 48. tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96. tygodniu.

#### Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24. tygodniu) na leczenie darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu<sup>a</sup> i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24. tygodniu) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania <sup>a</sup>				Wyjściowe FC darunawiru <sup>b</sup>			
	Wszystkie zakresy	0 – 2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10–40	≥ 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na darunawir z rytonawirem (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

<sup>b</sup> parametr krotności zmian (fold change) EC<sub>50</sub>



### Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych: Darunavir Zentiva o mocy 400 mg i 800 mg, tabletki oraz darunawiru 100mg/ml zawiesina doustna.

#### *Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 20 kg, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności darunawiru podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali darunawir z rytonawirem dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log<sub>10</sub> w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48. tygodniu	darunawir z rytonawirem N = 80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

<sup>b</sup> Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

#### *Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii darunawir z rytonawirem dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, ARIEL. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir z rytonawirem w dawce 25 mg/kg mc. z 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir z rytonawirem w dawce 375 mg z 50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących darunawir/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48. odpowiedź wirologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiramią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir z rytonawirem	
	10 kg do < 15 kg N = 5	15 kg do < 20 kg N = 16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	4	4

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej <sup>b</sup>	16	241
---	----	-----

<sup>a</sup> Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

<sup>b</sup> Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała mniejszą niż 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

### *Ciąża i połóg*

Darunawir z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg ze 100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych istotnych klinicznie kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny  $\alpha_1$  (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągnięte w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% mniejsza w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki darunawiru powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

### Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$ .

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła  $88,1 \pm 59,0$  l (średnia  $\pm$  SD) i ulegała zwiększeniu do  $131 \pm 49,9$  l (średnia  $\pm$  SD) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

### Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400 mg ze 100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

## Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400 mg ze 100 mg dawki znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki  $^{14}\text{C}$  darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki darunawiru z rytonawirem obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki darunawiru z rytonawirem obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)\* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie zależnych od masy ciała schematów dawkowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)\* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosiła < 100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosiła  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.2).

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18

do 75 lat (n=12, wiek  $\geq$  65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Płeć*

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego  $^{14}\text{C}$  darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych.

Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

#### *Ciąża i połóg*

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę i darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

<b>Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu</b>			
<b>Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=12)</b>	<b>Połóg (6-12 tygodni) (n=12)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	39370 $\pm$ 9597	45880 $\pm$ 17360	56890 $\pm$ 26340
$C_{\min}$ , ng/ml <sup>b</sup>	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

<sup>a</sup> n=11 dla  $AUC_{12h}$

<b>Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w położu</b>			
<b>Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=17)</b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=15)</b>	<b>Połów (6-12 tygodni) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do położu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio 18%, 16% mniejsze i 2% większe, w porównaniu do położu.

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do położu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do położu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (rozrost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (rozrost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg mc. na dobę i przy poziomach ekspozycji mniejszych niż (AUC 0,5-krotny) dawki zalecane u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była mniejsza niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczące opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby

potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku od 23. do 26. dnia życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5. a 11. dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, darunawir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Avicel DG:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Wapnia wodorofosforan bezwodny
- Kroskarmeloza sodowa
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Krzemionka koloidalna bezwodna
- Magnezu stearynian

Darunavir Zentiva, 75 mg i 150 mg, tabletki powlekane:

Otoczka

Opadry II White 85F18422 o składzie:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane:

Otoczka

Opadry II Orange 85F23888 o składzie:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żółcień pomarańczowa (E 110), lak

Żelaza tlenek żółty (E 172).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Darunavir Zentiva, 75 mg, tabletki powlekane:

480 tabletek powlekanych.

Darunavir Zentiva, 150 mg, tabletki powlekane:

240 tabletek powlekanych.

Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki powlekane:

60 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 butelki po 60 tabletek powlekanych w każdej butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Darunavir Zentiva, 75 mg, tabletki      Pozwolenie nr: 24365

Darunavir Zentiva, 150 mg, tabletki      Pozwolenie nr: 24366

Darunavir Zentiva, 600 mg, tabletki      Pozwolenie nr: 24368

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2020