

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Zentiva, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 0,576 mg czerwieni koszenilowej (E 124), laku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Gładkie, owalne, obustronnie wypukłe, ciemnoczerwone tabletki powlekane o długości około 19 mm i szerokości około 10 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).

Produkt Darunavir Zentiva stosowany w skojarzeniu z kobicystatem jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat lub starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg) (patrz punkt 4.2).

Produkt Darunavir Zentiva, tabletki o mocy 800 mg może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u osób dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg które:

- wcześniej nie były poddawane terapii przeciwretrowirusowej (ang. ART) (patrz punkt 4.2).
- wcześniej były poddawane terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$. Należy wziąć pod uwagę badanie genotypowania podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Zentiva u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.2, 4.3, 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.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosuje się rytonawir czy też kobicystat jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia

do jednoczesnego stosowania z innymi lekami zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt Darunavir Zentiva należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Darunavir Zentiva należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru. Kobicystatu nie zaleca się w schematach stosowanych dwa razy na dobę ani do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniejszej niż 40 kg.

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

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę przyjmowany razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę podczas posiłku. Tabletki Darunavir Zentiva o mocy 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, 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 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem. Tabletki Darunavir Zentiva o mocy 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub jeśli badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne, zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z posiłkiem (patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawir o mocy 75 mg, 150 mg, Darunavir Zentiva 600 mg, tabletki lub 100 mg/ml zawiesina doustna zawierająca darunawir).

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

Stosowanie produktu Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem lub 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i starszych). Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie produktu Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, 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 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z posiłkiem lub 800 mg raz na dobę przyjmowane razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i starszych). Tabletki Darunavir Zentiva o mocy 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę. Nie

ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z produktem Darunavir Zentiva u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub jeśli badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat opisują Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających darunawir 100 mg/ml zawiesina doustna oraz tabletki darunavir o mocy 75 mg, 150 mg lub Darunavir Zentiva 600 mg.

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

Pominięcie dawki

W przypadku gdy od pominięcia jednej dawki produktu Darunavir Zentiva i (lub) kobicystatu lub rytonawiru przyjmowanego raz na dobę, upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu Darunavir Zentiva i kobicystatu lub rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na okresie półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i około 24-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu Darunavir Zentiva z kobicystatem lub rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu Darunavir Zentiva z kobicystatem lub rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

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 darunawiru z rytonawirem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu oraz niewielki spadek klirensu kreatyniny. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być zafałszowane. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny np.: emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir dizoproksyl (jako fumaran, fosforan lub bursztynian) lub dipiwoksył adefowiru.

Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu Darunavir Zentiva u dzieci:

- w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3), lub,
- o masie ciała mniejszej niż 15 kg, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Produktu Darunavir Zentiva przyjmowanego wraz z kobicystatem nie należy stosować u dzieci w wieku od 3 do 11 lat, o masie ciała < 40 kg, ponieważ nie ustalono dawki kobicystatu, która może być stosowana w tych dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Produkt Darunavir Zentiva, 800 mg, w postaci tabletek nie jest odpowiedni do stosowania w tej grupie pacjentów. Dostępne są inne postaci, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego darunawir 75 mg, 150 mg i Darunavir Zentiva 600 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

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).

Leczenie darunawirem w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Darunavir Zentiva z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym Darunavir Zentiva z kobicystatem, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy Darunavir Zentiva z rytonawirem

Sposób podawania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt Darunavir Zentiva z kobicystatem lub 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.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi skutkuje spodziewanym zmniejszeniem stężenia darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz przyczynia się do utraty działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem jak i kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A ryfampicyna i produkty roślinne zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Przy jednoczesnym podaniu oczekuje się zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszyć ekspozycję na kobicystat i darunawir prowadząc do utraty działania leczniczego. Silne induktory CYP3A to np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Darunawir wzmocniony zarówno rytonawirem jak i kobicystatem hamuje wydalanie substancji czynnych, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Z tego względu, przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z tymi produktami leczniczymi, których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (dotyczy darunawiru wzmocnionego zarówno rytonawirem jak i kobicystatem). 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;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapinę, 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 o mocy 800 mg, należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce w celu poprawy jego właściwości farmakokinetycznych i w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_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 α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować darunawiru 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 wiremia 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 ≥ 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).

Leczenie darunawirem w dawce 800 mg w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg przyjmowanymi raz na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia wirusem HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii darunawirem z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć produkt leczniczy Darunavir Zentiva z małą dawką rytonawiru.

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 raltegrawir 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 darunawiru z rytonawirem (N=3063) u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię przeciwretrowirusową 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 leczenia darunawirem w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce 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 w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, 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 w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, 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). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Kobicystat zmniejsza szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Należy to wziąć pod uwagę gdy darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu dostosowania dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2 i ChPL kobicystatu).

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające by ocenić, czy jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek w porównaniu ze schematami zawierającymi tenofowir dizoproksyl bez kobicystatu.

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.

Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmocniany rytonawirem czy kobicystatem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem i silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem i darunawiru z kobicystatem oraz z lopinawirem/rytonawirem, ryfamipicyną czy produktami roślinnymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie wywiera indukujących działań na enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmocniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem z kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmocniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem 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 Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających darunawir o mocy 75 mg, 150 mg i Darunavir Zentiva 600 mg, tabletki (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 punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

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

Tabletki powlekane produktu Darunavir Zentiva zawierają czerwień koszenilową (E 124), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmocniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności czy darunawir jest wzmocniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmocniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako wzmocniacz)

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 tych związków w osoczu, prowadząc w konsekwencji do utraty działania leczniczego oraz możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A które są przeciwwskazane to np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny i 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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 i należy zachować ostrożność. Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli interakcji poniżej (np.: indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze takie jak klotrymazol).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (kobicystat jako wzmocniacz)

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może skutkować subterapeutyczną ekspozycją na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryyna, newirapina, flutikazon i bozentan) jest niezalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

Przy jednoczesnym stosowaniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, mają zastosowanie te same zalecenia niezależnie czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem czy kobicystatem (patrz akapit powyżej).

Produkty lecznicze na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru z rytonawirem i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6, lub transportowanych przez P-gp może spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Darunawiru z rytonawirem w małej dawce nie wolno stosować z produktami leczniczymi, których klirens jest w dużym stopniu zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski indeks terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z produktami leczniczymi, których czynny metabolit(y) powstaje(a) przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego (patrz tabela interakcji poniżej).

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 lekiem, 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 oraz produktów leczniczych metabolizowanych 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 oraz produktów leczniczych, 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 z rytonawirem oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać 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 na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem dotyczą również darunawiru wzmocnionego kobicystatem w odniesieniu do substratów CYP3A4, CYP2D6, glikoproteiny-P, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz przeciwwskazania i zalecenia przedstawione powyżej). Kobicystat w dawce 150 mg podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę wzmacnia właściwości farmakokinetyczne darunawiru porównywalnie do rytonawiru (patrz punkt 5.2).

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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. Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Żadne z badań interakcji przedstawionych w tabeli nie było prowadzone z zastosowaniem darunawiru wzmocnionego kobicystatem. Mają zastosowanie te same zalecenia, chyba że podano inaczej. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

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 (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 80-125% (ND – nie badano).

W poniższej tabeli wymieniony jest konkretny wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy zalecenia się różnią. Gdy zalecenia są jednakowe dla darunawiru podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru lub kobicystatem, używany jest termin „wzmocniony darunawir”.

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych 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.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWRETRO WIRUSOWE PRZECIWIW HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i dolutegrawiru 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. Wzmocniony darunawir w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Wzmocniony darunawir stosowany w skojarzeniu z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego darunawiru, który przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir dyzoproksyl 245 mg raz na dobę †	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony darunawir 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. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki tenofowiru dyzoproksylu.
Emtrycytabina z alafenamidem tenofowiru	alafenamid tenofowiru ↔ tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200 mg z 10 mg raz na dobę w przypadku stosowania ze wzmocnionym darunawirem.

<p>Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna</p>	<p>Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerekową, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy tymi produktami leczniczymi a wzmocnionym darunawirem.</p>	<p>Wzmocniony darunawir może być stosowany z tymi lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.</p> <p>Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.</p>
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
<p>Efawirenz 600 mg raz na dobę</p>	<p>efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C_{min} ↑ 17% efawirenz C_{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C_{min} ↓ 31% #darunawir C_{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)</p>	<p>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.</p> <p>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_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Etrawiryryna 100 mg dwa razy na dobę</p>	<p>etrawiryryna AUC ↓ 37% etrawiryryna C_{min} ↓ 49% etrawiryryna C_{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔</p>	<p>Darunawir stosowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i etrawiryryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Newirapina 200 mg dwa razy na dobę</p>	<p>newirapina AUC ↑ 27% newirapina C_{min} ↑ 47% newirapina C_{max} ↑ 18% #stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)</p>	<p>Darunawir stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>

Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i rylpiwiryny nie wymaga dostosowania dawki.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru †</i>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔ 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.	Darunawir stosowany w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki. Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ #darunawir AUC ↑ 24% #darunawir C _{min} ↑ 44% #darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie 800 mg indynawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 800 mg indynawiru 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 w skojarzeniu z 800 mg indynawirem dwa razy na dobę.	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. Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

<p>Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę</p>	<p>#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% #darunawir C_{max} ↓ 17% sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie 1000 mg sakwinawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 1000 mg sakwinawiru 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 w skojarzeniu z 1000 mg sakwinawiru dwa razy na dobę.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i></p>		
<p>Lopinawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę</p> <p>Lopinawir z rytonawirem 533 mg ze 133,3 mg dwa razy na dobę</p>	<p>lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C_{min} ↑ 23% lopinawir C_{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%[‡] darunawir C_{min} ↓ 51%[‡] darunawir C_{max} ↓ 21%[‡]</p> <p>lopinawir AUC ↔ lopinawir C_{min} ↑ 13% lopinawir C_{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C_{min} ↓ 55% darunawir C_{max} ↓ 21%</p> <p>[‡]w oparciu o wartości nieujednoczone względem dawek</p>	<p>Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego stosowanie wzmocnionego darunawiru z produktem złożonym lopinawir z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p>ANTAGONIŚCI CCR5</p>		
<p>Marawirok 150 mg dwa razy na dobę</p>	<p>marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.</p>	<p>Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas stosowania w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru.</p>
<p>ANTAGONIŚCI RECEPTORA α₁-ADRENERGICZNEGO</p>		
<p>Alfuzosyna</p>	<p>Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p>LEKI ZNIECZULAJĄCE</p>		
<p>Alfentanył</p>	<p>Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez wzmocniony darunawir.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.</p>

LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid, Flekainid, Lidokaina (podawana ogólnie), Meksyletyna, Propafenon, Amiodaron, Beprydyl, Dronedaron, Iwabradyna, Chinidyna, Ranolazyna,	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwaritmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 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.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↑ 1% #darunawir C _{max} ↓ 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 ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITOR AGREGACJI PŁYTEK KRWI		
Apiksaban, Edoksaban, Rywaroksaban,	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego 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 wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi.

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).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplatekłą klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
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. Stosowanie tych leków z darunawirem i kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	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. Stosowanie karbamazepiny z darunawirem w skojarzeniu z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania klonazepamu ze wzmocnionym darunawirem.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg dwa razy na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym darunawirem należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących darunawiru/rytonawiru, darunawir/kobicystat może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
Amitryptylina, Dezypramina, Imipramina, Nortryptylina, Trazodon	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań oczekuje się, że darunawir wzmocniony kobicystatem będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących darunawir w skojarzeniu z kobicystatem. (Nie dotyczy darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu z wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z darunawirem w skojarzeniu z kobicystatem (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Flukonazol, Izawukonazol, Itrakonazol, Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu oraz pozakonazol, izawukonazol, itraconazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	
LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego darunawiru 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 wzmocnionego darunawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
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 wzmocnionego darunawiru i artemeteru z lumefantryną nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻENIA PRĄTKAMI		
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 przeciwvirusowego (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 wzmocnionego darunawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

<p>Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę</p>	<p>ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min} ** ↑ ND ryfabutyna C_{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 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_{max} 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> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z darunawirem stosowanym w skojarzeniu z kobicystatem</p>
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
<p>Dasatynib, Nilotynib, Winblastyna, Winkrystyna</p> <p>Ewerolimus Irynotekan</p>	<p>Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym darunawirem.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego darunawiru.</p>

LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna, Rysperydon, Tiorydazyna	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniny 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 ze wzmocnionym darunawirem.
Lurazydon Pimozyd, Sertindol		Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol, Metoprolol, Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniny darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Zaleca się rozważenie zmniejszenia ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina, Diltiazem, Felodypina, Nikardypina, Nifedypina, Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir 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 ze wzmocnionym darunawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	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. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym darunawirem, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przy udziale CYP3A 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, szczególnie przy długotrwałej terapii.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego darunawiru, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Oczekuje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmocniacza. (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir z grazoprewirem	Wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie wzmocnionego darunawiru z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
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.
ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru lub jego wzmocniaczy farmakokinetyki. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego darunawiru 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.

INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna, Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie #darunawir/rytonawir atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω darunawir z kobicystatem, 800 mg ze 150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym darunawirem 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	prawastatyna AUC ↑ 81%* prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% *aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48%* rozuwastatyna C _{max} ↑ 144%* * na podstawie opublikowanych danych dotyczących darunawiru z rytonawirem rozuwastatyna AUC ↑ 93% [§] rozuwastatyna C _{max} ↑ 277% [§] rozuwastatyna C _{min} ND [§] [§] darunawir z kobicystatem, 800 mg ze 150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i wzmocnionego darunawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Lomitapid	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że wzmocniony darunawir zwiększa ekspozycję na lomitapid w przypadku jednoczesnego stosowania. (hamowanie CYP3A)	Skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna, Syrolimus, Takrolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru. (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
Ewerolimus		Nie zaleca się skojarzonego podawania wzmocnionego darunawiru i ewerolimusu.

AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego darunawiru 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.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Darunawir z kobicystatem może, w przeciwieństwie, zwiększać stężenie metadonu w osoczu. (Patrz ChPL kobicystatu)	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym, zaleca się obserwację kliniczną, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina z naloksonem 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania ze wzmocnionym darunawirem, 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 wzmocniony darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon, Etynyloestradiol (3 mg z 0,02 mg raz na dobę) Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg z 1 mg raz na dobę	drospirenon AUC ↑ 58% ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15% ^ε etynyloestradiol AUC ↓ 30% ^ε etynyloestradiol C _{min} ND ^ε etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε z darunawirem z kobicystatem etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretyndron AUC ↓ 14% ^β noretyndron C _{min} ↓ 30% ^β noretyndron C _{max} ↔ ^β ^β 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 ze wzmocnionym darunawirem. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z naloksegolem jest przeciwwskazane.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
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 ze wzmocnionym darunawirem.	Skojarzone leczenie awanafilem i wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym darunawirem. Jeśli wskazane jest, aby wzmocniony darunawir stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, 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 wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. 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 ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym darunawirem.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron, Klorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam (parenteralnie), Zoldipem,	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, 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 wzmocniony darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Jeśli wzmocniony darunawir 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 wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Midazolam (doustnie), Triazolam		
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dapoksetyną jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
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 niższe niż zalecane 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 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 tenofowiru dyzoproksylu fumaranu 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.

Leczenie darunawirem w dawce 800 mg w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia wirusem HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii darunawirem z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 kobicystatem lub rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub 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.

W trakcie III fazy badania klinicznego GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru z kobicystatem (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), 66,5 % osób doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość na lek, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje dotyczące kobicystatu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane darunawiru z rytonawirem stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
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	bezsensowność
	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
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, nagle 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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	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
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

Działania niepożądane obserwowane u dorosłych stosujących darunawir z kobicystatem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	często	nadwrażliwość (na lek)
	niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	często	nietypowe sny
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, nudności
	często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
	niezbyt często	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
	często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
	rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevens-Johnson'a*
	nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból mięśni
	niezbyt często	martwica kości*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	ginekomastia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie
	niezbyt często	astenia*
Badania diagnostyczne	często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych darunawiru z kobicystatem lecz stwierdzono podczas leczenia darunawirem z rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem z kobicystatem

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 jednoramiennym badaniu oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innymi lekami przeciwretrowirusowymi 2,2 % pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

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 i z raltegrawirem w porównaniu do schematów z darunawirem i 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 stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego 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 rabdomiolizy.

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 przeciwtretowirusowej (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 przeciwtretowirusowego (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 przeciwtretowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje 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 przeciwtretowirusowej, którym podawano darunawir w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwtretowirusowymi.
- 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 przeciwtretowirusowej, które otrzymywały darunawir w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwtretowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej, którzy otrzymywali darunawir raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwtretowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania darunawiru z kobicystatem przeprowadzono u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 (wcześniej leczeni, z supresją wirusologiczną, N=7). Analizy bezpieczeństwa tego badania u młodzieży nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru i kobicystatu u osób 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 ($K_D = 4,5 \times 10^{12} M$). 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 od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 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 do 4,3 nM.

Wartości EC₅₀ plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 µM do > 100 µM.

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 przeciwwirusowej (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) EC₅₀ darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 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 przeciwwirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

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 ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty,	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b 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

^a 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)

^b listy IAS-USA

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów nie stosujących wcześniej terapii ART leczonych po raz pierwszy darunawirem z kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART bez mutacji RAM i otrzymywali darunawir z kobicystatem w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 tydzień 48.	
	Wcześniej nieleczeni darunawirem z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę N=295	Wcześniej leczeni darunawirem z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane genotypów rozwijających mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania ^c , n/N		
Inhibitory proteazy HIV		
darunawir	0/8	0/7
amprenawir	0/8	0/7
atazanawir	0/8	0/7
indinawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
saquinawir	0/8	0/7
tipranawir	0/8	0/7

^a Niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA <1 log₁₀ z punktu wyjścia i ≥ 50 kopii/ml w Tygodniu 8.; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie >1 log₁₀ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml na ostatniej wizycie

^b listy IAS-USA

^c W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp

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 oporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

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

Wśród wirolologicznych niepowodzeń badania GS-US-216-130 nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniu fazy I u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne, przy wzmocnieniu kobicystatem jak i rytonawirem. Informacje dotyczące kobicystatu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem fazy III oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza schematem podstawowym zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1 zakwalifikowani do tego badania podczas skriningu mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Wyniki po tygodniu 48.	Wcześniej nieleczeni darunawirem z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Wcześniej leczeni darunawirem z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani darunawir z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy ARTEMIS u pacjentów zakażonych HIV-1, uprzednio nieleczonych, porównującego darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat składający się z fumaranu dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania ARTEMIS:

ARTEMIS						
Wyniki	tydzień 48. ^a			tydzień 96. ^b		
	darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę N = 343	lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg z 200 mg na dobę N = 346	różnica pomiędzy kuracjami (95% CI różnicy)	darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę N = 343	lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg z 200 mg na dobę N = 346	różnica pomiędzy kuracjami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^c	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Wszyscy pacjenci z wyjściowym HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
z wyjściową liczbą komórek CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (× 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane z analizy z tygodnia 48.

^b Dane z analizy z tygodnia 96.

^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

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 <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat) oraz OP (On Protocol) w analizie w 48. tygodniu. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS.

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

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 wiremią 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 ^a z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
< 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+ ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
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 ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c Klasy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Różnica średnich

^e 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 darunawirem 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 $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ < $100 \times 10^6/l$ (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Dzieci i młodzież

Młodzież od 12 do < 18 roku życia i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie DIONE jest otwartym badaniem fazy II oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, które nie były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Otrzymywali oni schemat darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczną określano jako zmniejszenie wiremii HIV-1 RNA o co najmniej 1,0 log₁₀ w porównaniu do wartości wyjściowych.

DIONE	
Wyniki w tygodniu 48.	darunawir z rytonawirem N = 12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	14
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	221
zmniejszenie wirerii $\geq 1,0 \log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowych	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

W otwartym badaniu fazy II/III GS-US-216-0128 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, oraz farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg i kobicystatu w dawce 150 mg (podawanych w oddzielnych tabletkach) oraz co najmniej 2 NRTI u 7 zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej nastolatków z supresją wirusologiczną, ważących co najmniej 40 kg. Pacjenci przyjmowali stabilny schemat przeciwretrowirusowy (przez co najmniej 3 miesiące), składający się z darunawiru podawanego z rytonawirem, w skojarzeniu z 2 NRTI. Następnie zmieniono rytonawir na kobicystat 150 mg raz na dobę i kontynuowano podawanie darunawiru (N=7) oraz 2 NRTI.

Wyniki wirusologiczne u stosujących wcześniej terapię ART nastolatków z supresją wirusologiczną w 48. tygodniu	
GS-US-216-0128	
Wyniki w tygodniu 48	Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTIs (N=7)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w analizie FDA typu Snapshot Approach	85,7% (6)
Zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^a	-6,1%
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^a	-342 komórki/mm ³

^a Brak ekstrapolacji (dane zaobserwowane).

Z dodatkowymi rezultatami badań klinicznych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego darunawiru o mocy 75 mg, 150 mg lub Darunavir Zentiva 600 mg, tabletki i 100 mg/ml zawiesina doustna.

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 wirusologiczna 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 α_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. Kobicystat i rytonawir hamują CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kobicystatu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu

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 kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest mniejsza w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki darunawiru powinny być przyjmowane z kobicystatem lub 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 α_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}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}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmięnionej postaci wydalą 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 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.

Farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg, podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży, badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży (AUC_{τ}) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększyła się o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir 800 mg z kobicystatem 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, tydzień 24. (Referencja)^a Średnia (%CV) GLSM	Dorośli w badaniu GS-US-216-0128, dzień 10. (Test)^b Średnia (%CV) GLSM	Proporcje GLSM (90% CI) (Test/Referencja)
N	60 ^c	7	
Parametr farmakokinetyczny darunawiru			
AUC_{τ} (h.ng/ml) ^d	81646 (32,2) 77534	80877 (29,5) 77217	1,00 (0,79-1,26)
C_{\max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)

C_{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr farmakokinetyczny kobicystatu			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dane PK z tygodnia 24. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dane PK z dnia 10. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 dla AUC_{tau} i C_{tau}

^d Stężenie po dawce wstępnej (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC_{tau} i C_{tau} w badaniu GS-US-216-0128.

^e N=57 i N=5 dla GLSM C_{tau} odpowiednio, w badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.

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 ¹⁴C 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 porożu. Jednakże dla niezwiązaneo (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do porożu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z porożem.

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowiteo darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusoweo podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowiteo darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (N=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (N=12)	Poroż (6-12 tygodni) (N=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowiteo darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusoweo podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowiteo darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (N=17)	Trzeci trymestr ciąży (N=15)	Poroż (6-12 tygodni) (N=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml ^a	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_{12h} i C_{min} dla całkowiteo darunawiru były odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do porożu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} dla całkowiteo darunawiru były odpowiednio 18%, 16% mniejsze i 2% większe, w porównaniu do porożu.

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_{24h} i C_{min} dla całkowiteo darunawiru były odpowiednio o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do porożu: podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} dla całkowiteo darunawiru były odpowiednio o 29%, 32% i 50% mniejsze, w porównaniu do porożu.

Leczenie darunawirem w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg podawanymi raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir z kobicystatem w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowiteo darunawiru były odpowiednio o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do porożu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowiteo darunawiru były odpowiednio o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do porożu.

Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (N=7)	Trzeci trymestr ciąży (N=6)	Poroż (6-12 tygodni) (N=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie drugiego trymestru ciąży C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były odpowiednio o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z porożem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} , kobicystatu były odpowiednio o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z porożem.

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 tromboplastyny 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 wysepki trzustkowej (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 teratogennego 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 nieznaczne 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 wydalanie 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:

- Celulozy mikrokrystaliczna
- Wapnia wodorofosforan bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II Brown 85F265048 o składzie:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Czerwień koszenilowa (E 124), lak
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
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, 800 mg, tabletki powlekane:

30 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze: 60 tabletek powlekanych (2 butelki zawierające po 30 sztuk tabletek).

Opakowanie zbiorcze: 90 tabletek powlekanych (3 butelki zawierające po 30 sztuk tabletek).

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24369

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

09/2022