

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Sandoz, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru (*Darunavirum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 1,296 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem '300' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: około 15,1 mm x 7,6 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Darunavir Sandoz stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1), patrz punkt 4.2.

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Sandoz można stosować w celu zapewnienia odpowiedniego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (ang. antiretroviral treatment, ART), w tym u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych;
- w leczeniu zakażenia HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg.

Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Sandoz w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz rodzaje mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytocznych do zastosowania produktu Darunavir Sandoz powinny dostarczyć wyniki badań genotypu lub fenotypu (jeśli są dostępne) oraz przebieg dotychczasowego leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, że po rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Sandoz nie wolno zmieniać dawkowania, sposobu podawania ani przerywać leczenia bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym.

Dawkowanie

Produkt Darunavir Sandoz należy zawsze podawać doustnie razem z rytonawirem w małej dawce (który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku) oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Darunavir Sandoz należy zapoznać się z Charakterystyką produktu leczniczego rytonawiru.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (ART)

Zalecana dawka wynosi 600 mg dwa razy na dobę razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę, przyjmowana z jedzeniem.

W celu podania dawki 600 mg dwa razy na dobę można zastosować tabletki produktu Darunavir Sandoz o mocy 300 mg.

Jeśli pacjent może być uczulony na szczególny barwnik zawarty w tabletkach o mocy 300 mg lub jeśli ma trudności z ich połknięciem, w celu uzyskania zalecanej dawki właściwe jest stosowanie tabletek 75 mg i 150 mg.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecane dawkowanie u pacjentów niepoddawanych uprzednio ART, patrz ChPL Darunavir Sandoz o mocy 400 mg i 800 mg.

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

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

Zalecana dawka darunawiru z rytonawirem^a w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej	
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)
≥15 kg do <30 kg	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę
≥30 kg do <40 kg	675 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę
≥40 kg	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę

^a rytonawir w roztworze doustnym 80 mg/ml

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową

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

Schemat przyjmowania produktu Darunavir Sandoz raz na dobę z rytonawirem i z jedzeniem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, ale bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir i u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ ≥ 00 x 10⁶/l.

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

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

Zalecana dawka darunawiru z rytonawirem^a w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową		
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)	Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)
≥15 kg do <30 kg	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg darunawiru z 50 mg rytonawiru dwa razy na dobę
≥30 kg do <40 kg	675 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg darunawiru z 60 mg rytonawiru dwa razy na dobę
≥40 kg	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę

^a rytonawir w roztworze doustnym 80 mg/ml

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwretrowirusowej zaleca się ocenę genotypu HIV. Jeśli oceny takiej nie można przeprowadzić, u dzieci i młodzieży nieleczonych wcześniej inhibitorem proteazy HIV zaleca się stosowanie schematu Darunavir Sandoz z rytonawirem raz na dobę, a u dzieci i młodzieży otrzymującej wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV zaleca się dawkowanie produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem dwa razy na dobę.

Stosowanie tabletek 75 mg i 150 mg w celu uzyskania zalecanej dawki jest właściwe, gdy istnieje możliwość nadwrażliwości na szczególnie barwniki zawarte w produkcie leczniczym o mocy 300 mg.

Pominięcie dawki

Pacjentów należy poinstruować, że jeśli od pominięcia dawki produktu Darunavir Sandoz i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, przepisana dawkę produktu Darunavir Sandoz i rytonawiru należy przyjąć wraz z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Podstawą powyższych zaleceń jest 15-godzinny okres półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i zalecany odstęp między kolejnymi dawkami wynoszący około 12 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dane dla tej populacji pacjentów, produkt leczniczy Darunavir Sandoz należy stosować u nich z ostrożnością (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest metabolizowany przez wątrobę. U pacjentów z lekkimi (klasa A wg skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne, ale podczas stosowania u nich produktu leczniczego Darunavir Sandoz należy zachować ostrożność. Brak 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 względu produktu Darunavir Sandoz nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Darunavir Sandoz z rytonawirem nie należy stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 15 kg, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów tej grupy (patrz punkt 5.1).

Produktu leczniczego Darunavir Sandoz z rytonawirem nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej

3 lat ze względów bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

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

Ciąża i połóg

Modyfikacja dawki darunawiru z rytonawirem w czasie ciąży lub połogu nie jest konieczna. Produkt leczniczy Darunavir Sandoz z rytonawirem należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Sposób podawania

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie produktu Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z produktem Darunavir Sandoz podawanym z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym lopinawir z rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z roślinnymi preparatami zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz podawanego z małą dawką rytonawiru z substancjami czynnymi, których klirens zależy w dużym stopniu od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu powoduje ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia. Do tych substancji czynnych należą między innymi:

- alfuzosyna
- amiodaron, bepridyl, dronedaron, chinidyna, ranolazyna
- astemizol, terfenadyna
- kolchicina stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5)
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergonowina)
- elbaswir z grazoprewirem
- cyzapryd
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertyndol (patrz punkt 4.5)
- triazolam, midazolam podawane doustnie (środki ostrożności dla midazolamu podawanego pozajelitowo, patrz punkt 4.5)
- sildenafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), awanafil
- symwastatyna, lowastatyna 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 w wyniku terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. W celu uniknięcia przeniesienia zakażenia należy przestrzegać zgodnych z wytycznymi krajowymi środków ostrożności.

Zaleca się regularną ocenę odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt leczniczy Darunavir Sandoz należy stosować zawsze doustnie razem z małą dawką rytonawiru, jako leku poprawiającego właściwości farmakokinetyczne oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rytonawir.

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

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 silnie związanych z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej
Nie należy stosować produktu Darunavir Sandoz w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) związanych z opornością na darunawir lub u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml albo liczba komórek CD4+ jest mniejsza niż $100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych połączeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. Optimised Background Regimen, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z podtypami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg (patrz punkty 4.2 i 5.3).

Ciąża

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dostępne informacje dotyczące stosowania produktu Darunavir Sandoz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Darunavir Sandoz pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje osłabiona czynność wątroby, 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, u 0,4% spośród 3063 pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Rzadko ($<0,1\%$) zgłaszano wystąpienie wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespołu Stevensa-Johnsona, a po wprowadzeniu darunawiru do obrotu zgłaszano przypadki toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i ostrej uogólnionej osutki krostkowej. W razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Darunavir Sandoz. Reakcje te mogą obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, powstawanie pęcherzy, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

U leczonych wcześniej pacjentów, otrzymujących schematy zawierające darunawir z rytonawirem i raltegrawir wysypka występowała częściej niż u pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera część sulfonamidową. Produkt leczniczy Darunavir Sandoz należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na sulfonamidy.

Działanie hepatotoksyczne

Podczas stosowania darunawiru zgłaszano przypadki wywołanego leczeniem zapalenia wątroby (tj. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem zapalenie wątroby wystąpiło u 0,5% spośród 3063 pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w ramach przeciwwirusowej terapii skojarzonej. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujących ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane dotyczące wątroby. Jeśli u pacjenta stosuje się jednocześnie leki przeciwwirusowe z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Darunavir Sandoz z rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz kontrolować stan pacjentów w trakcie leczenia. U pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz przed leczeniem należy rozważyć częstsze kontrolowanie aktywności AspAT/AlAT, zwłaszcza w kilku pierwszych miesiącach stosowania produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem.

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności darunawiru u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby, dlatego podawanie produktu Darunavir Sandoz pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

Ze względu na zwiększenie stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu produkt Darunavir Sandoz należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są konieczne specjalne środki ostrożności ani modyfikacja dawki darunawiru z rytonawirem. Ponieważ darunawir i rytonawir są w znacznym stopniu związane z białkami osocza, mało prawdopodobne jest usunięcie ich znacznych ilości metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są konieczne specjalne środki ostrożności ani modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o zwiększonej częstości krwawień, w tym powstawaniu samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków stosowanie leków z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może nastąpić zwiększenie masy ciała i zwiększenie stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą częściowo być związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach dowiedziono, że zmiany

te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na związek z konkretnym leczeniem. W kontrolowaniu 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, zwłaszcza wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długotrwale narażonych na działanie leków stosowanych w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), chociaż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (w tym leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, znaczne zahamowanie układu odpornościowego, podwyższony wskaźnik BMI). Pacjentom należy zalecić zwrócenie się do lekarza w razie wystąpienia bólu stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV i 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 pierwszych tygodniach lub miesiącach po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykładami takiej reakcji są: 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 należy ocenić i zastosować w razie konieczności odpowiednie leczenie. Ponadto obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem w małej dawce.

Odnotowano też przypadki 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

Kilka badań interakcji przeprowadzono stosując darunawir w mniejszej niż zalecana dawce. Z tego względu wpływ na jednocześnie stosowane produkty lecznicze może być niedoszacowany i wskazane może być kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa terapii. Pełna informacja na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi znajduje się w punkcie 4.5.

Efawirenz w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem raz na dobę może spowodować mniejszą od optymalnej wartość C_{min} darunawiru. Jeśli konieczne jest jednoczesne zastosowanie efawirenz z darunawirem, darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg należy podawać dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Tabletki powlekane Darunavir Sandoz 300 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywołać reakcję alergiczną.

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i zakończonych zgonem interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną z silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (P-gp; patrz punkty 4.3 i 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Jednoczesne 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 i działania niepożądane.

Produktu leczniczego Darunavir Sandoz z rytonawirem w małej dawce nie wolno łączyć 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 wskaźnik terapeutyczny), patrz punkt 4.3.

Po doustnym podaniu darunawiru w pojedynczej dawce 600 mg razem 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 produkt leczniczy Darunavir Sandoz należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, zwiększającego działanie farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez izoenzymy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 oraz zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Jednoczesne podanie darunawiru z rytonawirem oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak flekainid, propafenon, metoprolol) może spowodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu i zwiększenie oraz przedłużenie ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Skojarzone podanie darunawiru z rytonawirem oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (np. warfaryna) i CYP2C19 (np. metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze i osłabienie lub skrócenie ich działania terapeutycznego.

Wprawdzie wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, ale jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (tj. paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej na te produkty lecznicze i osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

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

Produkty lecznicze, które wpływają na ekspozycję na darunawir z rytonawirem

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy spodziewać się, że produkty lecznicze pobudzające aktywność CYP3A (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir) spowodują zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, zmniejszając stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A (tj. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol), może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, i zwiększyć stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. Wymienione interakcje opisano w poniższej tabeli.

Tabela interakcji

W poniższej tabeli przedstawiono interakcje między darunawirem z rytonawirem a produktami leczniczymi przeciwwretrowirusowymi i innymi niż przeciwwretrowirusowe (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego wynika ze stosunku średnich geometrycznych w 90% przedziale ufności, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji (oznaczone # w poniższej tabeli) przeprowadzono z zastosowaniem darunawiru w dawkach mniejszych niż zalecane lub w innym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2). Dlatego wpływ na jednocześnie podawane produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazane kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECONE DAWKOWANIE		
Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE PRZECIW 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	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z dolutegrawirem bez modyfikacji dawki.
Raltegrawir	Niektóre badania kliniczne wskazują, że raltegrawir może spowodować niewielkie zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu.	Obecnie nie wydaje się, aby wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu miało znaczenie kliniczne. Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z raltegrawirem bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</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} ↔	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z dydanozyną bez modyfikacji dawki. Dydanozynę należy podawać na pusty żołądek, tzn. na 1 godzinę przed lub 2 godziny po podaniu produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem, które przyjmuje się z posiłkiem.
Tenofowir dizoproksyl 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 wynika z transportu MDR-1 w kanalikach nerkowych)	Jeśli produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru stosowany jest jednocześnie z tenofowirem dizoproksylem (zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układuową lub chorobą nerek, lub pacjentów przyjmujących leki o działaniu nefrotoksycznym), wskazane jest

		kontrolowanie czynności nerek.
Emtrycytabina / alfenamid tenofowiru	alfenamid tenofowiru ↔ tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Na podstawie różnych szlaków eliminacji innych leków z grupy NRTI, tj. zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna (które są wydalone głównie przez nerki) oraz abakawir (w którego metabolizmie nie uczestniczy CYP450), nie oczekuje się interakcji między tymi lekami a produktem leczniczym Darunavir Sandoz skojarzonym z małą dawką rytonawiru.	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z tymi lekami z grupy NRTI bez modyfikacji dawki.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% #darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz wynika z hamowania CYP3A) (↓ darunawiru wynika z pobudzenia CYP3A)	Podczas podawania produktu leczniczego Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru jednocześnie z efawirenzem może być wskazane kliniczne monitorowanie toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy, związanego ze zwiększoną ekspozycją na efawirenz. Stosowanie efawirenzu razem z produktem Darunavir Sandoz z rytonawirem (800 mg ze 100 mg raz na dobę) może spowodować uzyskanie suboptymalnego stężenia C _{min} darunawiru. Jeśli podawanie efawirenzu razem z produktem Darunavir Sandoz z rytonawirem jest konieczne, należy zastosować schemat dawkowania produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna	etrawiryna AUC ↓ 37%	Produkt leczniczy

100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna $C_{\min}$ ↓ 49% etrawiryna $C_{\max}$ ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir $C_{\min}$ ↔ darunawir $C_{\max}$ ↔	Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę można stosować bez modyfikacji dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina $C_{\min}$ ↑ 47% newirapina $C_{\max}$ ↑ 18% #darunawir: stężenia były zgodne z uzyskanymi wcześniej danymi (↑ newirapiny wynika z hamowania CYP3A)	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z newirapiną bez modyfikacji dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna $C_{\min}$ ↑ 178% rylpiwiryna $C_{\max}$ ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir $C_{\min}$ ↓ 11% darunawir $C_{\max}$ ↔	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z rylpiwiryną bez modyfikacji dawki.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – bez dodatku małej dawki 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. atazanawir 300 mg raz na dobę w połączeniu z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę w połączeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z atazanawirem bez modyfikacji dawki.
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 i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru w połączeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli podczas stosowania indynawiru w połączeniu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru wystąpią objawy nietolerancji, konieczne może być zmniejszenie dawki indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.

Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% #darunawir C_{max} ↓ 17% sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie 1000 mg sakwinawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 1000 mg sakwinawiru z 400 mg darunawiru i 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 połączeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sakwinawiru i produktu leczniczego Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru.
Inhibitory proteazy HIV (PI) – z dodatkem małej dawki rytonawiru [†]		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C_{min} ↑ 23% lopinawir C_{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%[‡] darunawir C_{min} ↓ 51%[‡] darunawir C_{max} ↓ 21%[‡] lopinawir AUC ↔ lopinawir C_{min} ↑ 13% lopinawir C_{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C_{min} ↓ 55% darunawir C_{max} ↓ 21% [‡] wg wartości nieujednoliconych względem dawki	Nie ustalono odpowiednich dawek połączenia ze względu na zmniejszenie ekspozycji (AUC) darunawiru o 40%. Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru w połączeniu z lopinawirem z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% darunawir, rytonawir: stężenia były zgodne z uzyskanymi wcześniej danymi	Dawka marawiroku stosowanego jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt Darunavir Sandoz będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. W metabolizmie alfentanyłu uczestniczy CYP3A, dlatego może być hamowany przez produkt Darunavir Sandoz stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z produktem Darunavir Sandoz stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać

		zmniejszenia dawki alfentanylu i kontrolowania, czy u pacjenta nie występuje ryzyko przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt Darunavir Sandoz będzie zwiększał stężenia leków przeciwaritmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem w małej dawce i wymienionych leków przeciwaritmicznych należy zachować ostrożność i, jeśli to możliwe, kontrolować stężenia leczniczego tych leków. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem w małej dawce i amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, chinidyny lub ranolazyny (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg w dawce pojedynczej	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny wynika z możliwego hamowania P-gp)	Ze względu na wąski indeks terapeutyczny digoksyny, w początkowym okresie należy przepisywać ją w możliwie najmniejszej dawce, jeśli pacjent otrzymuje darunawir z rytonawirem. Dawkowanie digoksyny należy zwiększać ostrożnie w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYK		
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% Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz z	Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem w małej dawce.

	rytonawirem stężenie 14-OH-klarytromycyny było niewykrywalne. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie P-gp)	W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL zawierającego klarytromycynę w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/ INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie produktu Darunavir Sandoz z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem leczniczym Darunavir Sandoz może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu leczniczego Darunavir Sandoz z dabigatranem lub tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i produktu Darunavir Sandoz z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia przez fenobarbital i fenytoinę stężenia darunawiru i jego wzmocniacza farmakokinetycznego w osoczu (indukcja enzymów układu CYP450)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i tych leków.
Karbamazepina	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się dostosowania dawki produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem. Jeśli połączenie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem i karbamazepiny jest konieczne, należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują

		działania niepożądane związane z karbamazepiną. Należy kontrolować stężenie karbamazepiny i dostosowywać jej dawkę w celu uzyskania odpowiedniej reakcji na leczenie. Na podstawie uzyskanych wyników może być konieczne zmniejszenie o 25% do 50% dawki karbamazepiny stosowanej jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru stosuje się jednocześnie z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki przeciwdepresyjne podawane są jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru, zalecanym postępowaniem jest dostosowanie dawki leku przeciwdepresyjnego na podstawie oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Ponadto u pacjentów otrzymujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru, należy obserwować reakcję na leczenie przeciwdepresyjne. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjenta podczas jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i
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} ↔	
Amitryptylina Dezypiramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i tych leków przeciwdepresyjnych może spowodować zwiększenie stężenia leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	

		wymienionych leków przeciwdepresyjnych. Może być konieczne dostosowanie ich dawki.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszyć stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów układu CYP450)	Worykonazolu nie należy podawać jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia takie leczenie.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp) Nie badano. Jednoczesne podawanie ogólnie działającego klotrymazolu oraz darunawiru wzmocnionego małą dawką rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, dawka dobową itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Jednoczesne stosowanie kolchicyny i darunawiru wzmocnionego małą dawką rytonawiru może spowodować zwiększenie ekspozycji na kolchicynę. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie jej stosowania zaleca się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinach: 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%	Jednoczesne podawanie produktu Darunavir Sandoz i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki, jednak ze względu

	lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	na zwiększenie ekspozycji na lumefantrynę leczenie skojarzone wymaga ostrożności.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczne zmniejszenie stężenia inhibitorów proteazy, co może prowadzić do rozwoju oporności i braku skuteczności leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów CYP450). Podczas prób przełamania zmniejszonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano dużą częstość reakcji ze strony wątroby po zastosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfapentyny i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru. Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg raz na dobę co drugi dzień	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C _{min} ** ↑ ND ryfabutyna C _{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C _{min} ↑ 68% darunawir C _{max} ↑ 39% ** suma czynnych części ryfabutyny (lek macierzysty + metabolit 25-O-deacetylowy) Badanie interakcji wykazało porównywalną dobową ekspozycję ogólnoustrojową na działanie ryfabutyny podczas stosowania jej w dawce 300 mg raz na dobę w monoterapii i w dawce 150 mg raz na dobę co drugi dzień w skojarzeniu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę), z około 10-krotnym zwiększeniem ekspozycji na czynny metabolit 25-O-deacetyloryfabutynę. Ponadto wartość AUC dla sumy aktywnych części ryfabutyny (lek macierzysty + metabolit 25-O-deacetylowy) zwiększyło się 1,6-krotnie, zaś wartości C _{max} były porównywalne. Brak danych dotyczących porównania z referencyjną dawką 150 mg raz na dobę. (Ryfabutyna jest induktorem i substratem dla CYP3A.) Zwiększenie ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru obserwowano podczas stosowania ryfabutyny (150 mg raz na dobę co drugi	Zmniejszenie dawki ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tzn. 150 mg raz na dobę co drugi dzień) i wzmożenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone z produktem Darunavir Sandoz z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa należy rozważyć dalsze wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami ryfabutyny i (lub) kontrolowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy u osób z zakażeniem HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem, zwiększenie ekspozycji na darunawir w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawki produktu Darunavir

	dzień) i produktu Darunavir Sandoz razem ze 100 mg rytonawiru.	Sandoz z rytonawirem. Ocena modeli farmakokinetycznych wskazuje, że zmniejszenie dawki o 75% ma również zastosowanie u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus	Nie badano. Można oczekiwać, że produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru z wymienionymi lekami może spowodować zwiększenie ich stężenia i możliwością nasilenia związanych z nimi działań niepożądanych. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie przez produkt Darunavir Sandoz stężenia etgo leku przeciwpstychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może nasilić toksyczne działanie kwetiapiny. Zwiększone stężenie kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertyndol	Nie badano. Można oczekiwać, że produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawki wymienionych leków podczas jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru. Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub

		sertyndolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Można oczekiwać, że produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie tych beta-adrenolityków w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się kliniczne monitorowanie skojarzonego leczenia produktem Darunavir Sandoz i beta-adrenolitykami. Należy rozważyć zmniejszenie dawki leku beta-adrenolitycznego.
ANTAGONIŚCI WAPNIA		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Można oczekiwać, że produkt Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru zwiększy stężenie antagonistów wapnia w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Podczas jednoczesnego stosowania tych leków i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru zaleca się kliniczne monitorowanie działania leczniczego i niepożądanego.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Flutykazon: w badaniu klinicznym, w którym kapsułki z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę razem z donosowym propionianem flutykazonu w dawce 50 µg (4 razy na dobę) podawano przez 7 dni zdrowym osobom wykazano, że stężenie propionianu flutykazonu w osoczu zwiększyło się znacząco, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu zmniejszyło się o około 86% (90% CI 82-89%). Można spodziewać się silniejszego działania przy zastosowaniu flutykazonu podawanego wziewnie. U pacjentów otrzymujących rytonawir razem z podawanym wziewnie lub donosowo flutykazonem zaobserwowano układowe działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy. Nieznany jest wpływ dużej ekspozycji ogólnej flutykazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (np. propionianu flutykazonu albo innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A jest niezalecane chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany, czy nie występują u niego objawy ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu z udziałem CYP3A, np.

		beklometazonu podawanego wziewnie lub donosowo, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (o działaniu ogólnym)	Nie badano. Deksametazon może zmniejszyć stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A).	Deksametazon o działaniu ogólnym należy stosować ostrożnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Jednoczesne stosowanie bozentanu i darunawiru wzmocnionego małą dawką rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Spodziewane jest zmniejszenie przez bozentan stężenia w osoczu darunawiru i (lub) leku wzmacniającego jego właściwości farmakokinetyczne. (indukcja CYP3A)	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru należy kontrolować tolerancję pacjenta na bozentan.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir z grazoprewirem	Darunavir Sandoz z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprevir (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir z pibrentaswirem	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt leczniczy Darunavir Sandoz może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i glekaprewiru z pibrentaswirem.
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i boceprewiru.
Symeprewir	symeprewir AUC ↑ 159% symeprewir C _{min} ↑ 358% symeprewir C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↑ 18% darunawir C _{min} ↑ 31% darunawir C _{max} ↔ Dawka symeprewiru w tym badaniu wynosiła 50 mg, gdy podawany był jednocześnie z darunawirem i rytonawirem albo 150 mg, jeśli stosowany był w monoterapii.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i symeprewiru.
LEKI ROŚLINNE		

Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się znacznego zmniejszenia przez ziele dziurawca stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Produktu leczniczego Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru nie wolno stosować z preparatami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), patrz punkt 4.3. Jeśli pacjent przyjmuje już preparat z ziołem dziurawca, należy go odstawić i, jeśli to możliwe, sprawdzić miano wirusa. Odstawienie ziela dziurawca może spowodować zwiększenie ekspozycji na darunawir (i rytonawir). Takie indukujące działanie może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po odstawieniu dziurawca.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się znacznego zwiększenia stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem wzmocnionym małą dawką rytonawiru (hamowanie CYP3A)	Zwiększone stężenie lowastatyny lub symwastatyny w osoczu może być przyczyną miopatii, w tym rhabdomyolizy. Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 razy atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 razy atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 razy # darunawir z rytonawirem	Jeśli jednoczesne podawanie atorwastatyny i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia atorwastatyną od dawki 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększać stopniowo w zależności od odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg w dawce pojedynczej	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] zwiększenie do 5 razy obserwowano u ograniczonej liczby uczestników badania	Jeśli jednoczesne podawanie prawastatyny i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od

	spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu.	Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru z salmeterolem. Takie połączenie może spowodować zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon Indywidualne dawki od 55 mg do 150 mg raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Na początku skojarzonego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem i metadonu nie dostosowanie dawki metadonu nie jest konieczne. Jednak zwiększenie dawki metadonu może być konieczne podczas dłuższego leczenia skojarzonego ze względu na indukcję jego metabolizmu przez rytonawir. Zaleca się obserwację kliniczną, gdyż u niektórych pacjentów dawka podtrzymująca może wymagać dostosowania.
Buprenorfina z naloksonem 8/2 mg – 16/4 mg 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 ustalono znaczenia klinicznego zwiększenia parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny podczas jednoczesnego podawania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym rytonawirem może nie być konieczne, ale zaleca się uważne kontrolowanie, czy nie występują objawy zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony produkt Darunavir Sandoz może zwiększać stężenie tych leków przeciwbólowych w osoczu. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		

Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę) Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	Nie badano z darunawirem z rytonawirem etynyloestradiol AUC ↓ 44%^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	Jeśli produkt Darunavir Sandoz stosowany jest z produktem leczniczym zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii. Jeśli pacjentka stosuje środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny razem z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru, zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod antykoncepcji. U pacjentek stosujących estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy kontrolować, czy nie występują objawy niedoboru estrogenów.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
W leczeniu zaburzeń wzrodu: Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu interakcji[#] obserwowano porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru.	Jednoczesne stosowanie awanafilu i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń wzrodu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru należy zachować ostrożność. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i syldenafilu, wardenafilu lub tadalafilu, zaleca się, aby pojedyncza dawka syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
W leczeniu tętniczego	Nie badano. Jednoczesne stosowanie	Nie ustalono bezpiecznej

nadciśnienia płucnego: Sildenafil Tadalafil	syldenafile lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem wzmocnionym małą dawką rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafile lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	i skutecznej dawki syldenafile w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych syldenafile (w tym zaburzeń widzenia, niedociśnienia tętniczego, przedłużonego wzdęcia i omdlenia). Dlatego jednoczesne podawanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i syldenafile w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej bez modyfikacji dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Midazolam (pozajelitowo) Zolpidem Midazolam (doustnie)	Nie badano. Leki uspokajające i nasenne są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A. Jednocześnie podawany produkt Darunavir Sandoz z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jednoczesne podawanie midazolamu drogą pozajelitową z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu w postaci pozajelitowej z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz z tymi lekami uspokajającymi lub nasennymi zaleca się obserwację kliniczną i rozważenie mniejszej ich dawki. Jednoczesne podawanie midazolamu drogą pozajelitową z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru powinno odbywać się

	stężenia midazolamu w osoczu.	tylko na oddziałach intensywnej opieki medycznej lub w podobnych miejscach, które zapewniają ścisłe monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w razie niewydolności oddechowej i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru z triazolamem lub doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3)
--	-------------------------------	--

[#] Badania przeprowadzono z zastosowaniem mniejszych niż zalecane dawek darunawiru lub z innym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2).

[†] Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg razem z jakimkolwiek innym lekiem z grupy inhibitorów proteazy HIV (tj. (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) u pacjentów z zakażeniem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, zasadniczo nie zaleca się terapii podwójnej z zastosowaniem inhibitorów proteazy.

[‡] Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu tenofowiru dizoproksylu w dawce 300 mg 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 odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z zastosowaniem darunawiru u kobiet w ciąży dotyczących wpływu na przebieg 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).

Produkt leczniczy Darunavir Sandoz razem z rytonawirem w małej dawce należy stosować podczas ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka kobiecego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic, a w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc. na dobę) działa toksycznie. Ze względu zarówno na możliwość przeniesienia zakażenia HIV, jak i możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, matki należy poinformować, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu leczniczego Darunavir Sandoz.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. U szczurów darunawir nie wpływał na krycie ani płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Darunawir z rytonawirem nie ma lub wywiera nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u niektórych pacjentów otrzymujących schematy leczenia obejmujące darunawir z małą dawką rytonawiru występowały zawroty głowy, o czym należy pamiętać podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych (2613 leczonych uprzednio 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 leczenia u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodnia. Najczęściej notowanymi w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszanymi spontanicznie działaniami niepożądanymi 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 danych z 96 tygodni profil bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem stosowanych w dawce 800 mg z 100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u uprzednio leczonych osób otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych i które miały lekkie nasilenie. 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 wynosił 162,5 tygodnia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) i częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości 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 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane darunawiru z rytonawirem odnotowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki (<i>Herpes simplex</i>)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
Rzadko	Zwiększona liczba eozynofili
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH) we krwi
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Często	Cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
Niezbyt często	Dna, jadłowstręt, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie

	masy ciała, hiperglikemia, oporność na insulinę, zmniejszenie stężenia HDL, zwiększone łaknienie, polidypsja, zwiększona aktywność LDH we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Bezsenność
Niezbyt często	Depresja, dezorientacja, lęk, zaburzenia snu, nieprawidłowe sny, koszmary senne, zmniejszony popęd płciowy
Rzadko	Stan splątania, zmiany nastroju, niepokój, głównie ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Niezbyt często	Letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia uwagi, osłabienie pamięci, senność
Rzadko	Omdlenie, drgawki, brak odczuwania smaku, zaburzenia rytmu faz snu
<i>Zaburzenia oka</i>	
Niezbyt często	Przekrwienie spojówek, suchość oka
Rzadko	Zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w EKG, tachykardia
Rzadko	Ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
Rzadko	Wodnisty wyciek z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka
Często	Wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, rozdęcie brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odruchy wymiotne, suchość w jamie ustnej, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcie, zwiększona aktywność lipazy, odbijanie się, zaburzenia czucia w jamie ustnej
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, krwawe wymioty, zapalenie czerwieni wargowej, suchość warg, obłożony język
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, wyprysk, 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
Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	Ból mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów,

	bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (CK)
Rzadko	Sztynność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, bilirubinuria, dyzuria, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
Rzadko	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	Zaburzenia wzwodu, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Oslabienie, zmęczenie
Niezbyt często	Gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, odczucie gorąca, drażliwość, bóle
Rzadko	Dreszcze, nietypowe samopoczucie, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka była przeważnie lekka lub umiarkowana, często występowała w pierwszych czterech tygodniach leczenia i ustępowała podczas dalszego leczenia. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W klinicznym programie rozwoju raltegrawiru u leczonych wcześniej pacjentów występowanie wysypki niezależnie od przyczyny obserwowano częściej po zastosowaniu schematów leczenia zawierających darunawir z rytonawirem i raltegrawir niż po podaniu darunawiru z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawiru bez darunawiru z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem, występowała z podobną częstością. Częstości wysypki dostosowane 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 obserwowane podczas badań klinicznych były lekkie lub umiarkowane i nie prowadziły do przerwania 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

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), bóle mięśni, zapalenie mięśni i rzadko rhabdomyolizę.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długotrwałą ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART). Częstość nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z zakażeniem HIV i stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (CART) może rozwinąć się reakcja zapalna na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano także przypadki 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 z hemofilią

Istnieją zgłoszenia przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów z hemofilią otrzymujących leki przeciwtretowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży opiera się na analizie danych z 48 tygodni, uzyskanych w trzech badaniach II fazy. Oceniano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała co najmniej 20 kg, którym podawano dwa razy na dobę darunawir w tabletkach z małą dawką rytonawiru razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi;
- 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, zakażonych HIV-1 dzieci w wieku od 3 do <6 lat o masie ciała od 10 kg do <20 kg (16 uczestników z masą ciała od 15 do <20 kg), które otrzymywały darunawir w zawieszynie doustnej z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi;
- 12 nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała co najmniej 40 kg, które otrzymywały darunawir raz na dobę w tabletkach z małą dawką rytonawiru razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Wśród 1968 leczonych uprzednio pacjentów otrzymujących darunawir razem z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, u 236 osób stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Prawdopodobieństwo zwiększenia aktywności wątrobowych aminotransferaz przed leczeniem i w wyniku leczenia było większe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące ostrego przedawkowania darunawiru z małą dawką rytonawiru u ludzi jest ograniczone. Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczych dawek do 3200 mg samego darunawiru w roztworze doustnym i do 1600 mg darunawiru w tabletkach w skojarzeniu z rytonawirem nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania produktu Darunavir Sandoz. Postępowanie w razie przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa 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 ($KD=4,5 \times 10^{-12}$ 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 EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* wobec szerokiego zestawu 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 EC_{50} znajdują się znacznie poniżej 50% zakresu komórkowego stężenia toksycznego 87 μ M do >100 μ M.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (>3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM.

Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na darunawir (23-50-krotnie) zawierały od 2 do 4 podstawionych 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 badania klinicznego u pacjentów otrzymujących wcześniej leki przeciwwirusowe (badanie TITAN i zbiorcza analiza badań POWER 1, 2 i 3 oraz badań DUET 1 i 2) wykazały, że wirolologiczna odpowiedź na darunawir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji związanych z wytworzeniem oporności (ang. Resistance-Associated Mutations, RAM) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (ang. Fold Change, FC) wartości EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirolologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z FC od >10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz „Wyniki badań klinicznych”).

Wirusy wyizolowane od pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, u których stwierdzono niepowodzenie wirolologiczne z odbicia i które były wyjściowo wrażliwe na tyranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na tyranawir.

Najmniejszy współczynnik rozwoju opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwwirusowemu, otrzymujących po raz pierwszy darunawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi.

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

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru

	raz na dobę N=343	raz na dobę N=294	dwa razy na dobę N=296	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 końcowym punkcie 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

Oporność krzyżowa

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

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

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Wynikami badania klinicznego u niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu pacjentów znajdują się w Charakterystykach produktów leczniczych zawierających darunawir w postaci tabletek o mocy 400 mg i 800 mg lub zawiesiny doustnej o mocy 100 mg/ml.

Skuteczność darunawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe

Dowody skuteczności darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu przeciwretrowirusowemu są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na inhibitory proteazy.

TITAN to randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie III fazy porównujące darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) z lopinawirem podawanym z rytonawirem (400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych pacjentów zarażonych HIV-1, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez lopinawiru. W obu ramionach badania

zastosowano zoptymalizowane leczenie podstawowe (Optimised Background Regimen, OBR) składające się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48-tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

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

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej)

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

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

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę oraz darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z zakażeniem 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-tygodniowym leczeniu (patrz tabela niżej). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę + OBR N=294	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica między kuracjami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopiii/ml)			
<100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4 ⁺ (x 10 ⁶ /l)			
≥100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)

<100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
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 (x 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 wiramią HIV-1 RNA <50 kopii/ml po zastosowaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu darunawir/rytonawir w dawce 600 mg /100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować produktu leczniczego Darunavir Sandoz 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 wiramią HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml albo liczbą komórek CD4+ <100 x 10⁶/l (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

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

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące skuteczności na podstawie analizy 48-tygodniowych i 96-tygodniowych łącznych wyników badań **POWER 1** i **POWER 2**.

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w ramach badań POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny.

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

Wyjściowy genotyp lub fenotyp a wyniki wirologiczne

Wykazano, że wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) jest rokowniczym czynnikiem wyników wirologicznych.

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

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

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

^b krotność zmian (fold change) EC₅₀

Dzieci i młodzież

Wyniki badania klinicznego u niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu pacjentów w wieku od 12 do 17 lat znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego zawierającego darunawir w postaci tabletek o mocy 400 mg i 800 mg lub w postaci zawiesiny doustnej o mocy 100 mg/ml.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do <18 lat, o masie ciała ≥20 kg, które poddawane były wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania,

tolerancję i skuteczność darunawiru stosowanego z małą dawką rytonawiru u 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali darunawir z rytonawirem dwa razy na dobę razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczną zdefiniowano, jako zmniejszenie ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania leczenia ze względu na nietolerancję rytonawiru w roztworze doustnym (np. smaku nie do zaakceptowania), umożliwiono zmianę na produkt leczniczy w postaci kapsułek. Z 44 pacjentów przyjmujących rytonawir w roztworze doustnym, 27 zmieniło roztwór na kapsułki o mocy 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w przeliczeniu na masę ciała, bez zauważalnych zmian profilu bezpieczeństwa.

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

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

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie leczenia z przyczyn wirusologicznych: u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a u 7 (8,8%) pacjentów nie uzyskano reakcji na leczenie.

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

W otwartym badaniu II fazy (**ARIEL**) oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność darunawiru z rytonawirem podawanych dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała od 10 kg do <20 kg, otrzymujących wcześniej leki przeciwretrowirusowe. Pacjentom podawano produkty lecznicze w dawkach dostosowanych do masy ciała: pacjenci o masie ciała od 10 kg do <15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a pacjenci o masie ciała od 15 kg do <20 kg w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. W 48. tygodniu oceniano odpowiedź wirusologiczną (określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią <50 kopii/ml HIV-1 RNA) u otrzymujących darunawir/rytonawir razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do <20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do <15 kg (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48. tygodniu	darunawir/rytonawir	
	10 kg do <15 kg N=5	15 kg do <20 kg N=16
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b NC=F

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

Ciąża i połóg

Darunawir z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg ze 100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas II i III trymestru ciąży oraz po porodzie. W obu grupach odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania. U 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko. Nie odnotowano żadnych nowych istotnych klinicznie danych 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 rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów z zakażeniem HIV-1. Ekspozycja na darunawir u pacjentów z zakażeniem HIV-1 była większa niż u osób zdrowych. Można to wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej α_1 glikoproteiny (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u pacjentów z zakażeniem HIV-1, powodującym większe wiązanie darunawiru z AAG osocza i przez to większe jego stężenie w osoczu.

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir był szybko wchłaniany. Darunawir w obecności małych dawek rytonawiru osiąga maksymalne stężenie w osoczu zazwyczaj w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i zwiększa się do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru podawanego dwa razy na dobę. Rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę dodany do darunawiru podanego doustnie w jednorazowej dawce 600 mg powodował około 14-krotne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na darunawir (patrz punkt 4.4).

Względna biodostępność podanego bez posiłku darunawiru w obecności małej dawki rytonawiru jest mniejsza o około 30% w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Dlatego produkt Darunavir Sandoz należy przyjmować z rytonawirem i posiłkiem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir wiąże się w około 95% z białkami osocza, głównie z kwaśną α_1 glikoproteiną. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i w obecności rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększała się do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS).

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątroby (HLM) wskazują, że darunawir metabolizowany jest głównie w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP, a prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Po jednorazowym podaniu zdrowym ochotnikom darunawiru znakowanego ^{14}C w skojarzeniu z rytonawirem (400 mg ze 100 mg) większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. U ludzi wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Wydalenie

Po podaniu darunawiru znakowanego ^{14}C w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg około 79,5% i 13,9% podanej dawki znakowanego darunawiru wykrywa się w moczu i w kale. Niezmieniony darunawir stanowi około 41,2% i 7,7% podanej dawki wykrywanej w kale i w moczu. Końcowy okres półtrwania darunawiru wynosi około 15 godzin po podaniu razem z rytonawirem. Klirens po podaniu dożylnym samego darunawiru (150 mg) i podaniu razem z małą dawką rytonawiru

wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę u leczonych wcześniej 74 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg wskazują, że podane dawki darunawiru z rytonawirem obliczonej na podstawie masy ciała pacjenta powoduje uzyskanie ekspozycji na darunawir porównywalnej z ekspozycją obserwowaną u dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

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

Ocena farmakokinetyki darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę nieotrzymującym wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego 12 pacjentom w wieku od 12 do <18 lat z masą ciała co najmniej 40 kg wykazała, że po podawaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę ekspozycja na darunawir jest porównywalna do uzyskiwanej u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę można stosować u leczonej wcześniej młodzieży w wieku od 12 do <18 lat i z masą ciała co najmniej 40 kg bez oporności na darunawir związanej z mutacją (DRV-RAM)* i u której wiremia 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 stosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę u 10 dzieci w wieku od 3 do <6 lat i z masą ciała od 14 kg do <20 kg, poddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir była porównywalna z ekspozycją uzyskiwaną u dorosłych 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 takie ekspozycje na darunawir, jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie schematów dawkowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 15 kg, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir i u których wiremia 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

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyki u osób z zakażeniem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w grupie wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek ≥ 65 lat), patrz punkt 4.4. Dostępne są jednak tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów powyżej 65 lat.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) u kobiet zakażonych HIV niż u mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania bilansu masowego z zastosowaniem darunawiru znakowanego ^{14}C w skojarzeniu z rytonawirem wykazały, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Wprawdzie nie oceniano działania darunawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ale populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=20), patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych darunawiru z rytonawirem (600 mg ze 100 mg) dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z lekkimi (klasa A wg skali Childa-Pugha, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednak stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Childa-Pugha) oraz 100% (klasa B wg skali Childa-Pugha). Znaczenie kliniczne tego zwiększenia nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie został jeszcze zbadany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir po podaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę i darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego, była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednak parametry farmakokinetyczne darunawiru niezwiązanego (tj. czynnego) zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu niż w połogu ze względu na zwiększenie wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym.

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w połogu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± OS)	II trymestr ciąży (n=12)^a	III trymestr ciąży (n=12)	Połóg (6-12 tygodni) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng·h/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C _{min} , ng/ml ^b	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w połogu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± OS)	II trymestr ciąży (n=17)	III trymestr ciąży (n=15)	Połóg (6-12 tygodni) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{12h} , ng·h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
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 w II trymestrze ciąży średnie indywidualne wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze niż w okresie połogu; podczas III trymestru ciąży wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio 18% i 16% mniejsze oraz 2% większe

w porównaniu z pościem.

U kobiet otrzymujcych darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę podczas II trymestru ciąży średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 33%, 31% i 30% mniejsze w porównaniu z pościem; podczas III trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 29%, 32% i 50% mniejsze w porównaniu z pościem.

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 odnotowano tylko ograniczone wyniki leczenia u myszy, szczurów i psów. U gryzoni rozpoznano narządami docelowymi dla działania darunawiru są: układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i tarczycę. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (rozrost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (rozrost pęcherzyków). U szczurów darunawir podawany razem z rytonawirem powodował w porównaniu z samym darunawirem nieznaczne zwiększenie wpływu na parametry czerwonych krwinek, wskaźniki wątroby i tarczycy oraz zwiększył częstość włóknienia wysepki trzustkowych (tylko u samców szczurów). U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach darunawir w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę i przy ekspozycji mniejszej (AUC 0,5-krotnie) dawek zalecanych u ludzi nie wpływał na łączenie się w parę lub płodność. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano teratogennego działania samego darunawiru u szczurów i królików ani darunawiru z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była mniejsza niż po zastosowaniu zalecanych dawek w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów darunawir sam i podawany w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Darunawir w skojarzeniu z rytonawirem powodował zmniejszenie liczby potomstwa, u którego w 15. dniu karmienia obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny oraz zmniejszenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Działanie to może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) z działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru z rytonawirem lub bez rytonawiru. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23-26 dni życia obserwowano zwiększenie śmiertelności, z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5. a 11. dniem życia były znacząco większe niż u dorosłych szczurów po podaniu porównywalnych dawek w przeliczeniu na mg/kg mc. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie (przynajmniej częściowo) z niedojrzałości układu enzymatycznego uczestniczącego w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu darunawiru w dawkach 1000 mg/kg mc. (dawka pojedyncza) na śmiertelność młodych szczurów w 26. dniu życia ani 500 mg/kg (dawki powtarzalne) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne z obserwowanymi u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produktu leczniczego Darunavir Sandoz w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Działanie rakotwórcze darunawiru oceniano podając lek doustnie przez zgłębnik myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni. Myszy otrzymywały dawki dobowe 150, 450 i 1000 mg/kg mc., zaś szczury 50, 150 i 500 mg/kg mc. U samców i samic obu gatunków zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego. U samców szczura odnotowano występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało u myszy i szczurów statystycznie istotnego zwiększenia częstości jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych. Uważa się, że zaobserwowane u gryzoni nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy mają niewielkie znaczenie w odniesieniu do ludzi. U szczurów wielokrotne podawanie darunawiru powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek ekspozycja ogólnoustrojową na darunawir (na podstawie AUC) stanowiły 0,4-0,7-krotność (myszy) i 0,7-1-krotność (szczury) ekspozycji zaobserwowanych u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

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

W 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 darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II Orange 85F530078 o składzie:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 18 miesięcy
Butelka: 30 miesięcy
Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy (przechowywać w temperaturze poniżej 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Butelka: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.
- Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.
- Blister jednodawkowy Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Butelki

120 tabletek powlekanych

Blistry

10, 30, 60, 90, 120 tabletek powlekanych

Blistry jednodawkowe

120x1 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23936

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **26.04.2017 r.**

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.05.2019