

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Sandoz, 400 mg, tabletki powlekane
Darunavir Sandoz, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Sandoz, 400 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru (*Darunavirum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 0,258 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Darunavir Sandoz, 800 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru (*Darunavirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Darunavir Sandoz, 400 mg

Jasnopomarańczowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem '400' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: około 17,1 mm x 8,6 mm

Darunavir Sandoz, 800 mg

Ciemnoczerwone, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem '800' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Wymiary: około 20,2 mm x 10,1 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).

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

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Sandoz można stosować w celu zapewnienia odpowiedniego schematu dawkowania w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg:

- niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (ang. antiretroviral treatment, ART), patrz punkt 4.2;
- poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji związanych z opornością na darunawir (DRV-RAM), u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba

komórek CD4+ $\geq 100 \times 10^6/l$. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu Darunavir Sandoz u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu należy kierować się wynikami badań genotypu (patrz punkty 4.2, 4.3, 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.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosowany jest rytonawir lub kobicystat, jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Dlatego w odniesieniu do darunawiru mogą istnieć różne przeciwwskazania i zalecenia do jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt Darunavir Sandoz należy zawsze podawać doustnie razem z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce (które poprawiają 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, odpowiednio, kobicystatu lub rytonawiru. Nie zaleca się stosowania kobicystatu w schematach dawkowania dwa razy na dobę ani u dzieci i młodzieży.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, podczas posiłku. W celu podania dawki 800 mg raz na dobę można zastosować produkt leczniczy Darunavir Sandoz o mocy 400 mg lub 800 mg.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

- u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir i z wiremią HIV-1 RNA wynoszącą $<100\ 000$ kopii/ml oraz liczbą komórek CD4+ $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę, z pożywieniem. W celu podania dawki 800 mg raz na dobę można zastosować produkt leczniczy Darunavir Sandoz o mocy 400 mg lub 800 mg.
- u wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, z pożywieniem (patrz ChPL Darunavir Sandoz o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg).

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka to 800 mg raz na dobę razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z jedzeniem. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową

Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

- u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir i z wiremią HIV-1 RNA wynoszącą $<100\ 000$ kopii/ml

oraz liczbą komórek CD4+ $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę, z pożywieniem. W celu podania dawki 800 mg raz na dobę można zastosować produkt leczniczy Darunavir Sandoz o mocy 400 mg lub 800 mg.

- u wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat dawkowania opisano w ChPL Darunavir Sandoz o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg.

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

Pominięcie dawki

Pacjentów należy poinstruować, że jeśli od pominięcia dawki produktu Darunavir Sandoz i (lub) kobicystatu lub rytonawiru upłynęło nie więcej niż 12 godzin, przepisana dawkę produktu Darunavir Sandoz i kobicystatu lub rytonawiru należy przyjąć wraz z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Podstawą powyższych zaleceń jest okres półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i zalecany odstęp między kolejnymi dawkami wynoszący około 24 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 darunawiru z rytonawirem nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących stosowania darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz umiarkowane zmniejszenie jej klirensu. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być mylące. Nie należy rozpoczynać stosowania kobicystatu, jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne darunawiru, u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny, np. emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir dizoproksyl (jako fumaran, fosforan lub bursztynian) lub adefowiru dipiwoksyl).

Informacje na temat kobicystatu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Darunavir Sandoz nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Dzieci niepoddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg)

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę

przyjmowane razem z posiłkiem.

Dzieci i młodzież poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg)

U leczonych wcześniej pacjentów bez mutacji DRV-RAM* towarzyszących oporności na darunawir, u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4+ $\geq 100 \times 10^6/l$, można stosować darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z posiłkiem.

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

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Sandoz o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg.

Nie ustalono dawki kobicystatu, jaką należy stosować razem z darunawirem w tej populacji pacjentów.

Ciąża i połóg

Modyfikacja dawki darunawiru z rytonawirem w czasie ciąży lub porodu 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).

Stosowanie darunawiru z kobicystatem w dawce 800 mg + 150 mg w czasie ciąży powoduje, że ekspozycja na darunawir jest mała (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia produktem Darunavir Sandoz z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie stosowania produktu Darunavir Sandoz z kobicystatem należy zmienić schemat leczenia na inny (patrz punkty 4.4 i 4.6), np. Darunavir Sandoz z rytonawirem.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne stosowanie z którymkolwiek z wymienionych produktów leczniczych ze względu na spodziewane zmniejszenie stężenia w osoczu darunawiru, rytonawiru i kobicystatu oraz ryzyko utraty działania leczniczego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem:

- złożony produkt leczniczy zawierający lopinawir z rytonawirem (patrz punkt 4.5);
- silne induktory CYP3A ryfampicyna i roślinne preparaty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Podczas jednoczesnego stosowania można spodziewać się zmniejszonego stężenia darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem, ale nie rytonawirem:

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

Darunawir wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem hamuje eliminację substancji czynnych, których klirens jest w znacznym stopniu zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Dlatego przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie z takimi produktami leczniczymi, których zwiększone stężenie w osoczu powoduje ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia (dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem). Do tych substancji czynnych należą np.:

- alfuzosyna
- amiodaron, beprydyl, 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)
- syldenafil (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 środków ostrożności zgodnych z wytycznymi krajowymi.

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

Produkt leczniczy Darunavir Sandoz należy zawsze podawać doustnie razem z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru (jako leków wzmacniających właściwości farmakokinetyczne) i w połączeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem stosowania produktu Darunavir Sandoz należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiednio kobicystatu lub rytonawiru.

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

Pacjenci poddawani wcześniej terapii przeciwretrowirusowej - dawkowanie raz na dobę

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

Wykazano, że stosowanie darunawiru z kobicystatem w dawkach 800 mg + 150 mg przyjmowanych raz na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje małą ekspozycją na darunawir, którego stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu zmniejsza się, co może spowodować niewystarczające wzmocnienie właściwości farmakokinetycznych darunawiru. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia produktem Darunavir Sandoz z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia produktem Darunavir Sandoz z kobicystatem należy zmienić schemat leczenia na inny (patrz punkty 4.2 i 4.6), np. można rozważyć zastosowanie produktu Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na ograniczone dostępne informacje dotyczące stosowania darunawiru 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 (N=3063) z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem, u 0,4% 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.

Wysypka występowała częściej u leczonych wcześniej pacjentów, otrzymujących schematy zawierające darunawir z raltegrawirem niż u pacjentów otrzymujących darunawir 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 (N=3063) zapalenie wątroby wystąpiło u 0,5% 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 kobicystatem lub małą dawką rytonawiru 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 kobicystatem lub małą dawką rytonawiru.

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, żółtaczką, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość uciskowa wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów otrzymujących produkt Darunavir Sandoz z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru, 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). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializom, dlatego nie można określić zaleceń dotyczących stosowania darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

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

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

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 przeciwtretowirusowego 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

Przeprowadzono szereg badań interakcji z zastosowaniem darunawiru w dawkach mniejszych niż zalecane. Z tego względu jego wpływ na stosowane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i wskazana jest kliniczna kontrola bezpieczeństwa stosowania. Pełną informację na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi przedstawiono w punkcie 4.5.

Leki stosowane w celu wzmocnienia farmakokinetyki i jednocześnie stosowane leki

Darunawir ma różne profile interakcji zależnie od tego, czy lekiem wzmacniającym jego działanie jest rytonawir, czy kobicystat:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A, dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem oraz silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a niezalecane jest jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem i darunawiru z kobicystatem oraz lopinawiru z rytonawirem, ryfampicyny i produktów roślinnych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie działa indukująco na enzymy lub białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat konieczna jest ostrożność w pierwszych dwóch tygodniach leczenia darunawirem z kobicystatem, zwłaszcza jeśli dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Podawanie efawirenzu z darunawirem raz na dobę może spowodować suboptymalne stężenie minimalne (C_{min}) darunawiru. Jeśli konieczne jest zastosowanie efawirenzu z darunawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawiru z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych Darunavir Sandoz o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg (patrz punkt 4.5).

Tabletki powlekane Darunavir Sandoz 400 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

Darunawir ma różne profile interakcji zależnie od tego, czy lekiem wzmacniającym jego działanie jest rytonawir, czy kobicystat. Z tego też względu różne mogą być też zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako substancja wzmacniająca właściwości farmakokinetyczne)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy spodziewać się, że produkty lecznicze indukujące aktywność CYP3A mogą zwiększyć klirens darunawiru i rytonawiru, co powoduje zmniejszenie stężenia tych związków w osoczu, prowadząc w konsekwencji do utraty działania leczniczego oraz możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A które są przeciwwskazane, to np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, a to z kolei zwiększenie stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A i należy zachować ostrożność. Interakcje z tymi lekami opisane są w poniższej tabeli interakcji (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (kobicystat jako substancja wzmacniająca właściwości farmakokinetyczne)

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może spowodować subterapeutyczną ekspozycję na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, boceprewir, flutykazon i bozentan) jest niezalecane (patrz niżej tabela interakcji).

Podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 mają zastosowanie te same zalecenia, niezależnie od tego, czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem, czy kobicystatem (patrz akapit powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

Darunawiru 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 podaniu doustnym 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 darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry 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 i rytonawiru 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.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

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

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

Tabela interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosowany jest rytonawir lub kobicystat, jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Dlatego w odniesieniu do darunawiru mogą istnieć różne zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. W obu przypadkach obowiązują takie same zalecenia, chyba że podano inaczej. Dalsze informacje dotyczące kobicystatu znajdują się w ChPL kobicystatu.

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

W poniższej tabeli wymieniono dany wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy zalecenia dla nich różnią się. Jeśli zalecenia są jednakowe dla produktu Darunavir Sandoz z małą dawką rytonawiru lub z kobicystatem, stosowane jest określenie „wzmocniony produkt Darunavir Sandoz”

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECONE DAWKOWANIE		
Produkty lecznicze wg grup terapeutycznych	Interakcja Zmiana średniej geometrycznej (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE 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	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz 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 miał znaczenie kliniczne. Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz 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} ↔	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz można stosować jednocześnie z dydanozyną bez modyfikacji dawki. Dydanozynę należy podawać na pusty żołądek, tzn. na 1 godzinę przed lub 2 godziny po podaniu wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz przyjmowanego 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 wzmocniony produkt Darunavir Sandoz stosowany jest jednocześnie z tenofowirem dizoproksylem (zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu lub chorobą nerek, lub pacjentów przyjmujących leki o działaniu nefrotoksycznym), wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

		Produkt Darunavir Sandoz podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki tenofowiru dizoproksylu, należy zapoznać się z punktem 4.4.
Emtrycytabina / alfenamid tenofowiru	alfenamid tenofowiru ↔ tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz.
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.	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz można stosować jednocześnie z tymi lekami z grupy NRTI bez modyfikacji dawki. Produkt Darunavir Sandoz podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Jeśli wartość klirensu kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny, należy zapoznać się z punktem 4.4.
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). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C_{min} ↓ 49% etrawiryna C_{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę można stosować bez modyfikacji dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem (patrz punkt 4.4).
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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem (patrz punkt 4.4).
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} ↔	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz 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} ↔	Produkt leczniczy Darunavir Sandoz wzmocniony małą dawką rytonawiru można stosować jednocześnie

	#darunawir $C_{\max}$ ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru z rytonawirem 300 mg ze 100 mg raz na dobę vs. atazanawir 300 mg raz na dobę w połączeniu z darunawirem z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę vs. darunawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę w połączeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	z atazanawirem bez modyfikacji dawki. Nie należy stosować produktu Darunavir Sandoz z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir $C_{\min}$ ↑ 125% indynawir $C_{\max}$ ↔ #darunawir AUC ↑ 24% #darunawir $C_{\min}$ ↑ 44% #darunawir $C_{\max}$ ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawiru z rytonawirem 800 mg ze 100 mg dwa razy na dobę vs. 800 mg indynawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę vs. darunawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg 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. Nie należy stosować produktu Darunavir Sandoz z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
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 sakwinawiru z rytonawirem 1000 mg ze 100 mg dwa razy na dobę vs. 1000 mg sakwinawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru z rytonawirem 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę vs. darunawir z rytonawirem 400 mg ze 100 mg 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. Nie należy stosować produktu Darunavir Sandoz z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora

		CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – z dodatkiem małej dawki rytonawiru[†]</i>		
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 względem na zmniejszenie ekspozycji (AUC) darunawiru o 40%. Dlatego jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz 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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. W metabolizmie alfentanyłu uczestniczy CYP3A, dlatego może być hamowany przez wzmocniony produkt Darunavir Sandoz.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i kontrolowania, czy u pacjenta nie występuje ryzyko przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony produkt Darunavir Sandoz będzie zwiększał stężenia leków przeciwiarytmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i wymienionych leków przeciwiarytmicznych należy zachować ostrożność i, jeśli to możliwe, kontrolować stężenia leczniczego tych leków. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie

Dronedaron Chinidyna Ranolazyna		wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, chinidyny lub ranolazyny (patrz punkt 4.3).
Digoksyne 0,4 mg w dawce pojedynczej	digoksyne AUC ↑ 61% digoksyne C _{min} ND digoksyne C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyne wynika z możliwego hamowania P-gp)	Ze względu na wąski indeks terapeutyczny digoksyne, w początkowym okresie należy przepisywać ją w możliwie najmniejszej dawce, jeśli pacjent otrzymuje wzmocniony produkt Darunavir Sandoz. Dawkowanie digoksyne 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 rytonawirem stężenie 14-OH-klarytromycyny było niewykrywalne. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie P-gp)	Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę jednocześnie ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego 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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się kontrolowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia przez fenobarbital i fenytoinę stężenia darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetycznego w osoczu (indukcja enzymów układu CYP450)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego małą dawką rytonawiru i tych leków. Stosowanie tych leków z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
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. Stosowanie karbamazepiny z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego produktu Darunavir	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony

	Sandoz z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	produkt Darunavir Sandoz stosuje się jednocześnie z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE		
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 przeciwdopresyjne podawane są jednocześnie ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz, zalecanym postępowaniem jest dostosowanie dawki leku przeciwdopresyjnego na podstawie oceny klinicznej odpowiedzi na leczenie przeciwdopresyjne. Ponadto u pacjentów otrzymujących stałą dawkę tych leków przeciwdopresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz, należy obserwować reakcję na leczenie przeciwdopresyjne.
Sertralina 50 mg raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% #darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących produktu Darunavir Sandoz wzmocnionego rytonawirem, jednoczesne stosowanie produktu Darunavir Sandoz z kobicystatem może zwiększyć stężenie tych leków przeciwdopresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i tych leków przeciwdopresyjnych może spowodować zwiększenie stężenia leków przeciwdopresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań można spodziewać się, że produkt Darunavir Sandoz wzmocniony kobicystatem zwiększy stężenie metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt Darunavir Sandoz razem z kobicystatem. (Nie dotyczy produktu Darunavir Sandoz podawanego z rytonawirem).
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszyć stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów układu CYP450) Produkt Darunavir Sandoz wzmocniony kobicystatem może zwiększyć lub	Worykonazolu nie należy podawać jednocześnie ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia takie leczenie.

	zmniejszyć stężenie jednocześnie stosowanego worykonazolu (hamowanie enzymów układu CYP450)	
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz może zwiększać stężenia leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, dawka dobową itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrymazol	Nie badano. Jednoczesne podawanie ogólnie działającego klotrymazolu oraz wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego)	
LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Jednoczesne stosowanie kolchicyny i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stosowanie kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz 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% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki, jednak ze względu 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 znaczące zmniejszenie stężenia inhibitorów	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfapentyny i wzmocnionego produktu

	proteazy, co może prowadzić do rozwoju oporności i braku skuteczności leczenia przeciwwirusowego (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.	Darunavir Sandoz. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 cząstek 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 cząstek 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 dzień) i produktu Darunavir Sandoz razem z 100 mg rytonawiru.	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 wzmocnienie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktem Darunavir Sandoz razem 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 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/dobę. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyny i produktu

		Darunavir Sandoz wzmocnionego kobicystatem.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus	Nie badano. Można oczekiwać, że wzmocniony produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz z wymienionymi lekami może spowodować zwiększenie ich stężenia, z możliwością nasilenia związanych z nimi działań niepożądanych. Podczas takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie stężenia leków przeciwpstychotycznych w osoczu przez wzmocniony produkt Darunavir Sandoz. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może nasilić toksyczne działanie kwetiapiny. Zwiększone stężenie kwetiapiny może prowadzić do śpiączki. Patrz punkt 4.3.
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertyndol	Nie badano. Można oczekiwać, że wzmocniony 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz. Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i lurazydonu, pimozydu lub sertyndolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Można oczekiwać, że wzmocniony produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie tych beta-adrenolityków w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się kliniczne monitorowanie skojarzonego leczenia wzmocnionym 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 wzmocniony produkt Darunavir Sandoz zwiększy stężenie antagonistów wapnia w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Podczas jednoczesnego stosowania tych leków i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 rytonawiru 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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Jednoczesne stosowanie bozentanu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Spodziewane jest zmniejszenie przez bozentan stężenia w osoczu darunawiru	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru należy kontrolować tolerancję

	i (lub) leku wzmacniającego jego właściwości farmakokinetyczne. (indukcja CYP3A)	pacjenta na bozentan. Nie zaleca się stosowania bozentanu jednocześnie z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym kobicystatem.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir z grazoprewirem	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie CYP3A i OATP1B) telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i boceprewiru.
Glekaprewir z pibrentaswirem	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony produkt 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.
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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i symeprewiru.
LEKI ROŚLINNE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się znacznego zmniejszenia przez ziele dziurawca stężenia w osoczu darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetycznych. (indukcja CYP3A)	Wzmocnionego produktu leczniczego Darunavir Sandoz 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). Działanie indukujące 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz. (hamowanie CYP3A)	Zwiększone stężenie lowastatyny lub symwastatyny w osoczu może być przyczyną miopatii, w tym rhabdomyolizy. Dlatego jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω z darunawirem/kobicystatem 800 mg + 150 mg	Jeśli jednoczesne podawanie atorwastatyny i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od najmniejszej możliwej dawki prawastatyny. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskaniażądanego działania klinicznego, kontrolując bezpieczeństwo stosowania.
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	rozuwastyna AUC ↑ 48% rozuwastyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych dotyczących darunawiru z rytonawirem rozuwastyna AUC ↑ 93% [§] rozuwastyna C _{max} ↑ 277% [§] rozuwastyna C _{min} ND [§]	Jeśli jednoczesne podawanie rozuwastatyny i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od najmniejszej możliwej dawki rozuwastatyny. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskaniażądanego

	§ z darunawirem/kobicystatem 800 mg + 150 mg	działania klinicznego, kontrolując bezpieczeństwo stosowania.
INNE LEKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony produkt Darunavir Sandoz będzie zwiększać ekspozycję na lomitapid. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Wzmocniony produkt Darunavir Sandoz można stosować jednocześnie z antagonistami receptora H ₂ bez modyfikacji dawki.
IMMUNOSUPRESANTY		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz może spowodować zwiększenie ekspozycji na te leki immunosupresyjne. (hamowanie CYP3A)	Podczas jednoczesnego stosowania konieczne jest kontrolowanie leczniczego stężenia leku immunosupresyjnego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz.
WZIEWNE LEKI BETA-AGONISTYCZNE		
Salmeterol	Nie badano. Jednoczesne podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 PRZECIWBÓŁOWE/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% Produkt Darunavir Sandoz wzmocniony kobicystatem może, w przeciwieństwie do powyższych danych, zwiększać stężenie metadonu w osoczu. (patrz ChPL kobicystatu)	Na początku skojarzonego stosowania wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i metadonu nie dostosowanie dawki metadonu nie jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki metadonu może być konieczne podczas dłuższego leczenia skojarzonego. 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 ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz 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 wzmocniony produkt Darunavir Sandoz jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C _{min} ND [€] drospirenon C _{max} ↑ 15% [€] etynyloestradiol AUC ↓ 30% [€] etynyloestradiol C _{min} ND [€] etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] z darunawirem/kobicystatem	Jeśli produkt Darunavir Sandoz stosowany jest z produktem leczniczym zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną ze względu na możliwość wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	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/rytonawirem	Jeśli pacjentka stosuje środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny razem ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz, 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 wzrostu Awanafile Syldenafila Tadalafila Wardenafila	W badaniu interakcji [#] obserwowano porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafila i 25 mg syldenafila podawanego w skojarzeniu	Jednoczesne stosowanie awanafile i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania

	z produktem Darunavir Sandoz wzmocnionym małą dawką rytonawiru.	innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń wzrodu ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz należy zachować ostrożność. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz 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 nadciśnienia płucnego Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Jednoczesne stosowanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych syldenafilu (w tym zaburzeń widzenia, niedociśnienia tętniczego, przedłużonego wzrodu i omdlenia). Dlatego jednoczesne podawanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz i syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Wzmocniony produkt leczniczy Darunavir Sandoz można stosować jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej bez modyfikacji dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam	Nie badano. Leki uspokajające i nasenne są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A. Jednocześnie podawany wzmocniony produkt Darunavir Sandoz może	Podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz z tymi lekami uspokajającymi lub

Midazolam (pozajelitowo) Zoldipem	spowodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jednoczesne podawanie midazolamu drogą pozajelitową ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz 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 stężenia midazolamu w osoczu.	nasennymi zaleca się obserwację kliniczną i rozważenie mniejszej ich dawki. Jednoczesne podawanie midazolamu drogą pozajelitową ze wzmocnionym produktem Darunavir Sandoz powinno odbywać się tylko na oddziałach intensywnej opieki medycznej lub w podobnych miejscach, które zapewniają ściśle 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.
Midazolam (doustnie) Triazolam		Stosowanie wzmocnionego produktu Darunavir Sandoz z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (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 tyranawir) 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

cięży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

Stosowanie darunawiru z kobicystatem w dawce 800 mg + 150 mg w czasie ciąży powoduje małą ekspozycję na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Leczenia produktem Darunavir Sandoz z kobicystatem nie należy rozpoczynać w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia produktem Darunavir Sandoz z kobicystatem należy zastosować alternatywny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 kobicystatem lub rytonawirem nie ma lub wywiera nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u niektórych pacjentów otrzymujących schematy leczenia obejmujące darunawir z kobicystatem lub 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 ze 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.

W trakcie badania klinicznego III fazy GS-US-216-0130 z zastosowaniem darunawiru z kobicystatem (N=313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), u 66,5% osób wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje dotyczące kobicystatu patrz ChPL kobicystatu.

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	Sztywność 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

Działania niepożądane darunawiru z kobicystatem u dorosłych.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często	Nadwrażliwość (na lek)
Niezbyt często	Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Często	Jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Nieprawidłowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	

Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	Wymioty, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych
Niezbyt często	Ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Niezbyt często	Zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo często	Wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
Często	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
Rzadko	Zespół DRESS*, zespół Stevensa-Johnsona*
Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Martwica kości*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	Ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Oslabienie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

* Tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru z kobicystatem, lecz stwierdzono je podczas leczenia darunawirem z rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem z kobicystatem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

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

W klinicznym programie rozwoju raltegrawiru u leczonych wcześniej pacjentów występowanie wysypki niezależnie od przyczyny obserwowano częściej po zastosowaniu schematów leczenia zawierających darunawir/rytonawir z raltegrawirem niż po podaniu darunawiru/rytonawiru bez raltegrawiru lub raltegrawiru bez darunawiru/rytonawiru. 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 przeciwretrowirusowego 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

rabdomiolizę.

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 przeciwretrowirusowej (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 przeciwretrowirusowego (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 przeciwretrowirusowe 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 + 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 kobicystatem lub 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 przeciwterowirusowe (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 odporne (patrz „Wyniki badań klinicznych”).

Wirusy wyizolowane od pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600/100 mg

dwa razy na dobę, u których stwierdzono niepowodzenie wirologiczne z odbicia i które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

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

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

	ARTEMIS tydzień 192.	ODIN tydzień 48.		TITAN tydzień 48.
	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę N=343	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę N=294	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę N=296	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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

Stwierdzono mały odsetek przypadków rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów nieleczonych wcześniej ART, otrzymujących po raz pierwszy darunawir z kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART oraz u otrzymujących wcześniej ART pacjentów bez mutacji RAM, którzy otrzymywali darunawir z kobicystatem w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV, jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

	Badanie GS-US-216-130 tydzień 48.	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni 800 mg darunawiru ze 150 mg kobicystatu raz na dobę N=295	Pacjenci wcześniej leczeni 800 mg darunawiru ze 150 mg kobicystatu raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane genotypów rozwijających mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane fenotypów, które wykazują utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania ^c , n/N		
HIV PI		
darunawir	0/8	0/7
amprenawir	0/8	0/7
atazanawir	0/8	0/7
indynawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
sakwinawir	0/8	0/7
typranawir	0/8	0/7

^a Niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano następująco: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA $<1 \log_{10}$ z punktu wyjścia i ≥ 50 kopii/ml w tygodniu 8; nawrót: HIV-1 RNA <50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie $>1 \log_{10}$ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml na ostatniej wizycie

^b listy IAS-USA

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

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów 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. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania GS-US-216-130 nie obserwowano oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy HIV.

Wyniki badań klinicznych

Wzmacniające działanie kobicystatu na właściwości farmakokinetyczne darunawiru wykazano w badaniu I fazy u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym wzmocnionego kobicystatem i rytonawirem były porównywalne. Informacje dotyczące kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego

Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem III fazy oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce

150 mg raz na dobę oraz wybranym przez badacza schematem podstawowym zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Gnotyp pacjentów z zakażeniem HIV-1 zakwalifikowanych do tego badania nie wykazywał podczas skriningu mutacji RAM na darunawir, a miano HIV-1 RNA wynosiło u nich ≥ 1000 kopii/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

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

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

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

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

Dowody skuteczności darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę uzyskano na podstawie analiz danych z 192 tygodni randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy ARTEMIS u nieleczonych wcześniej pacjentów zakażonych HIV-1, porównującego darunawir w skojarzeniu z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę z lopinawirem w skojarzeniu z rytonawirem 800 mg ze 200 mg na dobę (dwa razy lub raz na dobę). U pacjentów w obu ramionach badania stosowano ustalony podstawowy schemat składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu w dawce 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące skuteczności z analiz w 48. i 96. tygodniu badania ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Tydzień 48. ^a			Tydzień 96. ^b		
Wyniki	darunawir z rytonawir-rem 800 mg ze 100 mg raz na dobę N=343	lopinawir z rytonawir-rem 800 mg z 200 mg na dobę N=346	Różnica między terapiami (95% CI różnicy)	darunawir z rytonawir-rem 800 mg ze 100 mg raz na dobę N=343	lopinawir z rytonawir-rem 800 mg z 200 mg na dobę N=346	Różnica między terapiami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5;11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7;14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA <100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2;7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3;13,0)
Z wyjściowym	79,5%	66,7%	12,8%	76,1%	62,5%	

HIV-RNA ≥100 000 Z wyjściową liczbą komórek CD4+ <200 Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥200	(93/117) 79,4% (112/141) 86,6% (175/202)	(80/120) 70,3% (104/148) 84,3% (167/198)	(1,6;24,1) ^d 9,2% (-0,8;19,2) ^d 2,3% (-4,6;9,2) ^d	(89/117) 78,7% (111/141) 79,2% (160/202)	(75/120) 64,9% (96/148) 75,3% (149/198)	) ^d 13,6% (1,9;25,3) ^d 13,9% (3,5;24,2) ^d 4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ vs. początek badania (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane z analizy z tygodnia 48.

^b Dane z analizy z tygodnia 96.

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

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, przypisano zmianę równą 0.

Wirologiczną odpowiedź nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) na leczenie darunawirem z rytonawirem, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat), jak i OP (On Protocol) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS.

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

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę *versus* darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z 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	darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę + OBR N=294	darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica między kuracjami (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^a Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopiii/ml) <100 000	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)

≥100 000 Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
≥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 wiremią 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 ze 100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml 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.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do <18 lat, o masie ciała ≥40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **DIONE** jest otwartym badaniem II fazy oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała ≥40 kg z zakażeniem HIV-1, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Otrzymywali oni darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirologiczną określano jako zmniejszenie wiremii HIV-1 RNA o co najmniej 1,0 log₁₀ w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

DIONE	
Wyniki w 48. tygodniu	darunawir z rytonawirem N=12
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
Zmiana procentowa liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowych ^b	14
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu z wartościami wyjściowymi ^b	221
zmniejszenie wiremii ≥1,0 log ₁₀ w porównaniu z wartościami wyjściowymi	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

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

Dodatkowe wyniki badań klinicznych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwwirusowej przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego darunawiru o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki i 100 mg/ml zawiesina doustna.

Ciąża i połóg

Darunawir z rytonawirem (600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg ze 100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas II i III trymestru ciąży oraz po porodzie. W obu grupach odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania. U 31 kobiet stosujących leczenie przeciwwirusowe 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/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i 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 stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Kobicystat i rytonawir hamują aktywność CYP3A, zwiększając przez to znacząco stężenie darunawiru w osoczu.

Informacje na temat właściwości farmakokinetycznych kobicystatu, patrz ChPL kobicystatu.

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 kobicystatu lub małej dawki rytonawiru jest mniejsza w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Dlatego darunawir 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 glikoproteina.

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,01$ (średnia $\pm$ OS) i w obecności rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększała się do $131 \pm 49,91$ (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.

Wydalanie

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 $\geq 100 \times 10^6/\text{l}$ (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 $\geq 100 \times 10^6/\text{l}$ (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 wydalone 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 z 100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego, była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas porodu. Jednak parametry farmakokinetyczne darunawiru niezwiązanego (tj. czynnego) zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu niż w porożu 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 + 100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± OS)	II trymestr ciąży (n=12)^a	III trymestr ciąży (n=12)	Pológ (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 + 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± OS)	II trymestr ciąży (n=17)	III trymestr ciąży (n=15)	Pológ (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 porożiem.

U kobiet otrzymujących 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 porożiem; 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 porożiem.

Stosowanie darunawiru z kobicystatem w dawkach 800 mg + 150 mg podawanych raz na dobę w czasie ciąży powoduje małą ekspozycję na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir z kobicystatem w II trymestrze ciąży średnie indywidualne wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 49%, 56% i 92% mniejsze w porównaniu z porożiem; podczas III trymestru ciąży wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu z porożiem. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych małych ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat na skutek związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz niżej).

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z kobicystatem w dawce 800 mg + 150 mg raz na dobę jako części schematu przeciwtretowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± OS)	II trymestr ciąży (n=17)	III trymestr ciąży (n=6)	Poroż (6-12 tygodni) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng·h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C _{min} , ng/ml ^a	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat w czasie ciąży była mniejsza, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie II trymestru ciąży wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były mniejsze odpowiednio o 50%, 63% i 83% niż w porożu, a w czasie III trymestru ciąży wartości te były mniejsze niż w porożu odpowiednio o 27%, 49% i 83%.

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 tromboplastyny 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 czerwonekrwinkowe, wskaźniki wątroby i tarczycy oraz zwiększył częstość włóknienia wysepek 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./dobę i przy ekspozycji mniejszej (AUC 0,5-krotnie) dawek zalecanych u ludzi nie wpływał na łączenie się w pary 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, darunawiru 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 85F530077 o składzie:

Darunavir Sandoz 400 mg

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

Otoczka Opadry II Brown 85F565101 o składzie:

Darunavir Sandoz 800 mg

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 2 lata
Butelka: 30 miesięcy
Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy (przechowywać w temperaturze poniżej 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Butelka: 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

Darunavir Sandoz 400 mg: 60, 120 (2x60) tabletek powlekanych
Darunavir Sandoz 800 mg: 30, 60, (2x30), 90 (3x30), 120 (4x30), 240 (8x30) tabletek powlekanych

Blistry

Darunavir Sandoz 400 mg: 10, 30, 60, 90, 120 tabletek powlekanych
Darunavir Sandoz 800 mg: 10, 30, 60, 90, 120 tabletek powlekanych

Blistry jednodawkowe

Darunavir Sandoz 400 mg: 60x1 tabletek powlekanych

Darunavir Sandoz 800 mg: 30x1 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

Darunavir Sandoz, 400 mg	Pozwolenie nr 23937
Darunavir Sandoz, 800 mg	Pozwolenie nr 23939

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