

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg darunawiru (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 111,12 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki powlekane [rozmiar: 20,2 mm x 10,1 mm]

Ciennoczerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „D” po jednej stronie i „800” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

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

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

- wcześniej nie były poddawane terapii przeciwretrowirusowej (ang. ART) (patrz punkt 4.2).
- wcześniej były poddawane terapii przeciwretrowirusowej, i nie miały mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $< 100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/L$. Należy wziąć pod uwagę badanie genotypowania podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia darunawirem u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego

doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Darunavir Aurovitas nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy stosuje się rytonawir czy też kobicystat jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia do jednoczesnego stosowania z innymi lekami zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

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

Ten produkt jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych i dlatego nie jest odpowiedni dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, na przykład małych dzieci. Dla tych pacjentów należy sprawdzić dostępność produktów zawierających darunawir w odpowiedniej postaci farmaceutycznej.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę przyjmowane razem z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę, przyjmowane podczas posiłku. Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $< 100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/L$ (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 jedzeniem. Tabletki Darunavir Aurovitas 800 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę.
- 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 Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Aurovitas 600 mg tabletki).

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

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

Zalecana dawka darunawiru wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i starszej). Tabletki produktu leczniczego Darunavir Aurovitas o mocy 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu dawkowania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym Darunavir Aurovitas u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie darunawiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

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

Zalecane schematy dawkowania są następujące:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirémia HIV-1 RNA wynosi $< 100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/L$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z jedzeniem lub dawka 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat i starszej). Tabletki produktu leczniczego Darunavir Aurovitas o mocy 800 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym Darunavir Aurovitas u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne, zalecany schemat dawkowania znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Aurovitas 600 mg tabletki.

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

Pominięcie dawki

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

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

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu leczniczego Darunavir Aurovitas z kobicystatem lub rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej dawki produktu leczniczego Darunavir Aurovitas z kobicystatem lub rytonawirem do następnej pory przyjęcia leku według ustalonego, zwykłego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać jego profil bezpieczeństwa. Z tego powodu darunawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych

dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu. Dlatego wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może być zafałszowane. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny np.: emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir, dizoproksyl (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) albo dipiwoksyl adefowiru. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Darunavir Aurovitas u dzieci:

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

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

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas w postaci tabletek 800 mg nie jest odpowiedni do stosowania w tej grupie pacjentów.

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu.

W czasie ciąży darunawir/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

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

Sposób podawania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt leczniczy Darunavir Aurovitas 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.

Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi jest przeciwwskazane z powodu możliwości zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz utraty działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem jak i kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A, takie jak ryfampicyna i preparaty ziołowe zawierające dziurawiec

zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Przy jednoczesnym podaniu oczekuje się zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

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

Darunawir wzmocniony zarówno rytonawirem jak i kobicystatem hamuje wydalenie substancji czynnych, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z tymi produktami leczniczymi, których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (dotyczy darunawiru wzmocnionego zarówno rytonawirem jak i kobicystatem). Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- alfuzosynę;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradynę, chinidynę, ranolazyne;
- astemizol, terfenadynę;
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir/grazoprewir;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapinę, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sildenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatynę, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Darunawir Aurovitas, 800 mg należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub z małą dawką rytonawiru, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane, a także nie zaleca się zmiany dawki kobicystatu ani 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 z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

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

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych dotyczących darunawiru z rytonawirem, obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona ($< 0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie darunawiru w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej już poddawanych terapii, otrzymujących schematy leczenia zawierające darunawir/rytonawir + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir/rytonawir bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

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

Przed rozpoczęciem leczenia darunawirem w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów podczas leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania poziomu AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem darunawirem w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

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

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

Pacjenci z hemofilią

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

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

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

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa stosowania. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki

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

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak z lopinawir/rytonawir,

ryfamipicyna czy produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie wywiera indukujących działań na enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem/kobicystatem, szczególnie gdy 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.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z darunawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Informacje dotyczące produktu leczniczego Darunavir Aurovitas, tabletki powlekane, 600 mg znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz punkt 4.5).

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

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki powlekane zawiera glikol propylenowy
Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 800 mg, tabletki zawiera 111,12 mg glikolu propylenowego w każdej tabletce powlekanej. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności 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 wzmacniacz)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia tych związków, 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. ryfamipicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

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

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

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może skutkować subterapeutyczną ekspozycją na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfamipicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A

(np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, flutikazon i bozentan) nie jest zalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6 lub transportowane przez P-gp może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Darunawiru z rytonawirem w małej dawce nie wolno łączyć z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z produktami leczniczymi, które mają aktywny(-e) metabolit(-y) utworzony(-e) przez CYP3A może powodować zmniejszenie stężenia tych aktywnych metabolitów(-ów) w osoczu, co może prowadzić do utraty ich działania leczniczego (patrz tabela interakcji poniżej).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. 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 cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

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

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem są podobne do zaleceń dla 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 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej. Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125% (ND – nie określono).

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

W poniższej tabeli lista wymienionych interakcji pomiędzy lekami nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z etykietą każdego leku podawanego jednocześnie z darunawirem w celu uzyskania informacji dotyczących drogi metabolizmu, ścieżek interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC $\downarrow$ 22% dolutegrawir C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegrawir C _{max} $\downarrow$ 11% darunawir $\leftrightarrow$ * * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i dolutegrawiru nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Wzmocniony darunawir w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9%	Wzmocniony darunawir

400 mg raz na dobę	dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	stosowany w skojarzeniu z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
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 na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony darunawir podaje się w skojarzeniu z tenofowirem dyzoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu lub chorobą nerek, lub u pacjentów, którzy przyjmują leki uszkadzające nerki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki tenofowiru dyzoproksylu.
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	alafenamidu tenofowiru ↔ tenofowiru ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny w skojarzeniu z alafenamidem tenofowiru wynosi 200/10 mg raz na dobę w przypadku stosowania łącznie ze wzmocnionym darunawirem.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Wzmocniony darunawir może być stosowany z tymi lekami z grupy NRTI bez dostosowania dawki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4 jeśli klirens kreatyniny stosuje się w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
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 na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek hamowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.

		Skojarzenie efawirenzu ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z 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} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C_{min} ↑ 47% newirapina C_{max} ↑ 18% #stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z 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} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i rylpiwiryny nie wymaga dostosowania dawki.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki. Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

	darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	
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/rytonawiru 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicytatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem 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/rytonawiru 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicytatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru†0</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 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%‡	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i lopinawirem/rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% ‡ w oparciu o wartości nieujednoliczone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129%	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z

	Stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONISTA RECEPTORÓW α_1-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir powoduje zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i obserwacji w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwaritmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C_{min} ND digoksyna C_{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny- P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C_{min} ↑ 174% klarytromycyna C_{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C_{min} ↑ 1% #darunawir C_{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny- P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.

LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK KRWI		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z darunawirem/rytonawirem. Darunawir/kobicystat: Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z darunawirem/kobicystatem.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplatekową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych, na które nie ma wpływu hamowanie lub indukowanie CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki (indukcja enzymów CYP450).	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych produktów leczniczych z darunawirem/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem/rytonawirem. Stosowanie karbamazepiny z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% #darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do przedstawionych danych dotyczących darunawiru/rytonawiru schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się dobieranie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym darunawirem należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków

Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	przeciwdepresyjnych w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWKO CUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir podawany wraz z kobicystatem powoduje zwiększenie stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE1).	W przypadku pacjentów przyjmujących darunawir razem z kobicystatem zaleca się uważną obserwację pacjenta oraz dostosowanie dawki metforminy. (Nie dotyczy stosowania darunawiru razem z rytonawirem).
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu z darunawirem jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (Indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir) Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru wraz z kobicystatem i worykonazolu może nastąpić wzrost lub zmniejszenie stężeń worykonazolu. (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp) Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicina	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego darunawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp].	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, konieczne jest zastosowanie wzmocnionego darunawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu ze wzmocnionym

		darunawirem (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C_{min} ↔ dihydroartemizynina C_{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C_{min} ↑ 126% lumefantryna C_{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 13% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie, wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŻLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min} ** ↑ ND ryfabutyna C_{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetylo-metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej.	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyny 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawir/rytonawir.

	(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanego z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru wraz z kobicystatem i ryfabutyną
LEKI PRZECIWNOWOTOROWE		
Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A).	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym darunawirem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego darunawiru.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYCZNE		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpstychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki.
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpstychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów betaadrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów betaadrenergicznych, i zaleca się rozważenie

		zmniejszenia ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub CYP2D6))	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany wziewnie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub wziewnie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym darunawirem, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne przyjmowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A może zwiększać ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga oraz hamowania czynności nadnerczy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko. W takim przypadku pacjenta należy obserwować pod kątem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu szczególnie w przypadku długotrwałego przyjmowania.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (Indukcja CYP3A).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu ogólnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego darunawiru, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Należy się spodziewać, że bozentan powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu darunawiru i (lub) leku wzmacniającego jego właściwości farmakokinetyczne. (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru podawanego z kobicystatem i bozentanu.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony darunawir może powodować zwiększenie ekspozycji na	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z

	grazoprewir. (hamowanie CYP3A oraz OATP1B)	elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie rozważań teoretycznych zwiększenie dawki darunawiru może zwiększyć ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (Hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru wzmocnionego z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetyki. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego darunawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem (hamowanie CYP3A).	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie #darunawir z rytonawirem atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z wzmocnionym darunawirem jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania.	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna	rozuwastatyna AUC ↑ 48%	Gdy wymagane jest skojarzone

10 mg raz na dobę	rozuwastatyna $C_{\max}$ ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem rozuwastatyna AUC ↑ 93%[§] rozuwastatyna $C_{\max}$ ↑ 277%[§] rozuwastatyna $C_{\min}$ ND[§] [§] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	podawanie rozuwastatyny i wzmocnionego darunawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że wzmocniony darunawir zwiększa ekspozycję na lomitapid w przypadku jednoczesnego stosowania. (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir $C_{\min}$ ↔ #darunawir $C_{\max}$ ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru (hamowanie CYP3A).	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy, stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego darunawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkovanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon $C_{\min}$ ↓ 15% R(-) metadon $C_{\max}$ ↓ 24% Na zasadzie przeciwieństwa schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia metadonu w osoczu (patrz: ChPL dla kobicystatu).	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg-16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina $C_{\min}$ ↔ buprenorfina $C_{\max}$ ↓ 8%	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów

	norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania ze wzmocnionym darunawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15% ^ε etynyloestradiol AUC ↓ 30% ^ε etynyloestradiol C _{min} ND ^ε etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε z darunawirem z kobicystatem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretynodron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretynodron AUC ↓ 14% ^β noretynodron C _{min} ↓ 30% ^β noretynodron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ATAGONIŚCI OPIOIDÓW		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i naloksegołu jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem.	Skojarzone leczenie awanofilem i wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym darunawirem. Jeśli wskazane jest, aby wzmocniony darunawir stosować jednocześnie z syldenofilem, wardenofilem lub tadalofilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25

		mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syildenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wzmocnionym darunawirem.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (pozajelitowo) Zolpidem	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i triazolamem jest przeciwwskazane. Jeśli wzmocniony darunawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę

Midazolam (doustnie) Triazolam		midazolamu. Stosowanie wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub midazolamem podawanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z dapoksetyną jest przeciwwskazane.
LEKI NA UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować ostrożnie. Monitorować działania niepożądane fezoterodyny lub solifenacyny, konieczne może być zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny.

Przeprowadzono badania z zastosowaniem darunawiru w dawce niższej niż zalecana albo w różnych schematach dawkowania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie”).

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

‡ Przeprowadzono badanie z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu fumaranu podawanym 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 dotyczące zwierząt a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny dla potomstwa.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania darunawiru.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych (obejmujących grupę 2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem/rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę), u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

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

W trakcie badania klinicznego fazy III o nazwie GS-US-216-0130 z zastosowaniem darunawiru/kobicystatu (z udziałem 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%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje dotyczące kobicystatu patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			wirus opryszczki		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia	zwiększenie liczby eozynofili we krwi	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia	dna, brak apetytu, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		bezsenność	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej	
<i>Zaburzenia oka</i>			przekrwienie	zaburzenia	

			spojówek, suchość oka	widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy		
Zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje	
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła	wyciek wodnisty z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przłykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd	obrzęk naczyńioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	szttywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa [§]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, zmęczenie	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry	

[§] działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Działania niepożądane obserwowane u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbty często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu		nadwrażliwość (na	zespół zapalnej		

<i>immunologicznego</i>		lek)	reaktywacji immunologicznej		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hiperlipidemia			
Zaburzenia psychiczne		nietypowe sny			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy				
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, niestrawność, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych	ostre zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowaś wiądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)	obrzęk naczyńiorucho wy, świąd, pokrzywka		reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*	martwica toksyczno-rozpływana naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni	martwica kości*		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				nefropatia kryształowa*,§	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			ginekomastia*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	astenia		

Badania diagnostyczne		zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			
------------------------------	--	--	--	--	--

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

§ działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4. W badaniu z jedną grupą leczenia oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innymi lekami przeciwretrowirusowymi 2,2 % pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

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

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania darunawiru z kobicystatem przeprowadzono u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 (wcześniej leczeni, z supresją wirusologiczną, N=7). Analizy bezpieczeństwa tego badania u młodzieży nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru i kobicystatu u osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania darunawiru w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci

roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas. Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania:

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości 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 działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości wirusów na darunawir pojawiającej się w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić powstawianiem tych mutacji.

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

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (ang. *Fold Change*, FC) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny

wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

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

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

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	darunawir/ rytonawir 600/100 mg raz na dobę N=296	darunawir/ rytonawir 600/100 mg raz na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
HIV 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

Niskie wskaźniki rozwoju opornego wirusa HIV-1 zaobserwowano u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali ART, leczonych darunawirem/kobicystatem raz na dobę w skojarzeniu z innymi ART, oraz u pacjentów z ART otrzymujących darunawir RAM-y otrzymujące darunawir/kobicystat w

połączenie z innymi ART. W poniższej tabeli przedstawiono rozwój mutacji związanych z proteazą HIV-1 oraz oporności na leki z grupy PI w odniesieniu do przypadków niepowodzeń wirusologicznych w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

Badanie GS-US-216-130		
48. tydzień		
	Wcześniej nieleczeni pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=295	Wcześniej lečení pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N=18
Liczba uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym ^a i danymi z badań genotypowania, u których stwierdzono rozwój mutacji ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje dotyczące inhibitorów proteazy (PI)	0/8	1/7
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7
Liczba uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym i danymi z badań fenotypowania, u których stwierdzono oporność na PI w punkcie końcowym badania, n/N		
PI HIV		
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
saquinawir	0/8	0/7
tipranawir	0/8	0/7

^a Niepowodzenia wirusologiczne definiowano jako: bez wcześniejszej supresji; potwierdzone zmniejszenie ilości HIV-1 RNA < 1 log₁₀ w stosunku do punktu wyjścia oraz ≥ 50 kopii/ml w 8. tygodniu; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, a następnie stwierdzona ilość HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub stwierdzony wzrost ilości HIV-1 RNA > 1 log₁₀ w stosunku do najniższej wartości (nadir); przerwanie leczenia przy ilości HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml stwierdzonej podczas ostatniej wizyty.

^b Wykazy IAS-USA

^c W badaniu GS-US216-130 nie była dostępna informacja na temat wyjściowego fenotypu.

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3 309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

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

Wyniki badań klinicznych

Wpływ kobicystatu wzmacniający właściwości farmakokinetyczne darunawiru oceniano w badaniu fazy I u zdrowych uczestników, którym podawano 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 po wzmocnieniu kobicystatem i rytonawirem były porównywalne. Dalsze informacje dotyczące kobicystatu: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla

kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

GS-US-216-130 to otwarte badanie fazy III z jedną grupą badaną mające na celu ocenę farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności darunawiru stosowanego z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 (295 osób wcześniej nieleczonych oraz 18 pacjentów wcześniej leczonych). Uczestnicy otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę oraz wybrany przez badacza schemat leczenia podstawowego zawierający 2 aktywne leki z grupy NRTI.

U pacjentów z zakażeniem HIV-1, którzy spełniali wymogi uczestnictwa w badaniu, przesiewowe badanie genotypu nie wykazało mutacji typu RAM związanych z darunawirem, a ilość HIV-1 RNA w osoczu wynosiła ≥ 1000 kopii/ml. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności na podstawie analizy po 48 tygodniach w badaniu GS-US-216-130.

	Badanie GS-US-216-130		
<i>Wyniki w 48. tygodniu</i>	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=18	Wszyscy pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Średnia zmiana HIV-1 RNA log w stosunku do wartości początkowej (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF)

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

Dane dotyczące skuteczności schematu darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę pochodzą z analiz danych uzyskanych po 192 tygodniach w otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III o nazwie *ARTEMIS* z udziałem pacjentów wcześniej niepoddawanych terapii przeciwretrowirusowej zakażonych wirusem HIV-1. W badaniu porównywano schemat darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę z lopinawirem/rytonawirem 800/200 mg na dobę (według schematu dwa razy lub raz na dobę). W obu grupach badanych stosowano ustalony schemat leczenia podstawowego składający się z fumaranu dizoproksylu tenofowiru w dawce 300 mg raz na dobę oraz emtrycytabiny w dawce 200 mg raz na dobę.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności na podstawie analiz po 48 tygodniach oraz 96 tygodniach w badaniu *ARTEMIS*.

Badanie ARTEMIS						
	48 ^a tydzień			96 ^b tydzień		
<i>Wyniki</i>	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnice w leczeniu (95% CI dla różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI dla 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 wyjściową wiremią HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściową wiremią HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Mediana zmiany liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

^a Dane na podstawie analiz po 48 tygodniach

^b Dane na podstawie analiz po 96 tygodniach

^c Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^d Na podstawie aproksymacji normalnej różnicy procentowej (%) odpowiedzi

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

Co najmniej równoważną skuteczność (*non inferiority*) wobec komparatora pod względem odpowiedzi wirusologicznej na terapię darunawirem/rytonawirem, definiowanej jako procentowy odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym < 50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12-procentowym marginesie co najmniej równoważności) w 48. tygodniu zarówno dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), jak i populacji zgodnej z protokołem badania (OP). Wyniki te zostały potwierdzone w analizach danych z 96 tygodni leczenia w ramach badania *ARTEMIS*. Wyniki utrzymywały się aż do upływu 192 tygodni w badaniu

ARTEMIS.

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

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

Badanie ODIN			
Wyniki	darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę +OBR N=294	darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę +OBR N=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ($\times 10^6/L$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ($\times 10^6/L$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

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

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

Nie należy stosować terapii darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA $\geq 100 000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 $\times 10^6/L$ (patrz punkt 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 i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie była poddawana wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

DIONE to otwarte badanie fazy II mające na celu ocenę farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 wcześniej niepoddawanych terapii przeciwretrowirusowej pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg. Pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie DIONE	
<i>Wyniki w 48. tygodniu</i>	darunawir/ritonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej ^b	14
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej ^b	221
≥ Zmniejszenie wirerii w osoczu (1,0 log ₁₀) w stosunku do wartości początkowej	100%

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

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

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

^a Brak ekstrapolacji (dane zaobserwowane).

Dodatkowe wyniki badań klinicznych z udziałem wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej dorosłych oraz dzieci i młodzieży są zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Darunawir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane.

Ciąża i połóg

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała

się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych istotnych klinicznie kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/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 rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

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

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kobicystatu: patrz Charakterystyka Produktu leczniczego dla kobicystatu.

Wchłanianie

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

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

W przypadku podawania bez posiłku względna biodostępność darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru w niskiej dawce jest niższa w porównaniu z przyjmowaniem z posiłkiem. Dlatego tabletki darunawiru należy przyjmować z kobicystatem lub rytonawirem oraz z jedzeniem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirus 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 zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir takie, jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie schematów dawkowania darunawiru/rytonawiru raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wirus 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

Farmakokinetkę darunawiru w dawce 800 mg, podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży, badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała

co najmniej 40 kg, w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży (AUC_{tau}) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększyła się o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir 800 mg z kobicystatem 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, tydzień 24 (Referencja)^a Średnia (%CV) GLSM	Młodzież w badaniu GS-US-216-0128, dzień 10 (Test)^b Średnia (%CV) GLSM	Proporcje GLSM (90% CI) (Test/Referencja)
N	60 ^c	7	
Parametr farmakokinetyczny darunawiru			
AUC_{tau} (h.ng/mL) ^d	81,646 (32,2) 77,534	80,877 (29,5) 77,217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/mL)	7,663 (25,1) 7,422	7,506 (21,7) 7,319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/mL) ^d	1,311 (74,0) 947	1,087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr farmakokinetyczny kobicystatu			
AUC_{tau} (h.ng/mL) ^d	7,596 (48,1) 7,022	8,741 (34,9) 8,330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1,116 (20,0) 1,095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości

farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i połóg

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

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porodzie			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Poród (6-12 tygodni) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C _{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 for AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porodzie			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (mean ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poród (6-12 tygodni) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C _{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do porodu; podczas trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{12h} i C_{min} dla całkowitego darunawiru były odpowiednio 18%, 16% mniejsze i 2% większe w porównaniu do porodu.

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg podawanych raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir/kobicystat w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do położu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do położu. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Położ (6-12 tygodni) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

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

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1000 mg/kg na dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15. dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 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 wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowo-komórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowo-komórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (Typ-101)
Hydroksypropyloceluloza
Krospowidon (Typ-B)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Gotowy do użycia materiał powlekający (kolor brązowy):

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas jest dostępny w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium i białej nieprzezroczystej butelce z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 30, 50, 60, 90, 100 i 120 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE: 30 i 90 (3 x 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27

01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26746

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-12-01

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

2023-09-15