

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Accord, 75 mg, tabletki powlekane  
Darunavir Accord, 150 mg, tabletki powlekane  
Darunavir Accord, 300 mg, tabletki powlekane  
Darunavir Accord, 600 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Darunavir Accord, 75 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg darunawiru (*Darunavirum*) (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 14,24 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 10,42 mg glikolu propylenowego.

#### Darunavir Accord, 150 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 28,47 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 20,84 mg glikolu propylenowego.

#### Darunavir Accord, 300 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg darunawiru (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 1,44 mg żółcieni pomarańczowej FCF, lak aluminiowy (E110).

Każda tabletki powlekana zawiera 56,96 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 41,66 mg glikolu propylenowego.

#### Darunavir Accord, 600 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

#### *Substancje pomocnicze o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 2,88 mg żółcieni pomarańczowej FCF, lak aluminiowy (E110).

Każda tabletki powlekana zawiera 113,90 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 83,33 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### Darunavir Accord, 75 mg

Biała tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczonym oznakowaniem „75” po jednej stronie, o wymiarach: długość  $9,4 \pm 0,2$  mm, szerokość  $4,5 \pm 0,2$  mm i grubość  $3,4 \pm 0,3$  mm.

#### Darunavir Accord, 150 mg

Biała, owalna tabletkę z wytłoczonym oznakowaniem „150” po jednej stronie, o wymiarach: długość  $13,8 \pm 0,2$  mm, szerokość  $7,0 \pm 0,2$  mm i grubość  $3,6 \pm 0,3$  mm.

#### Darunavir Accord, 300 mg

Pomarańczowa, owalna tabletkę z wytłoczonym oznakowaniem „300” po jednej stronie, o wymiarach: długość  $16,1 \pm 0,2$  mm, szerokość  $8,1 \pm 0,2$  mm i grubość  $5,2 \pm 0,3$  mm.

#### Darunavir Accord, 600 mg

Pomarańczowa, owalna tabletkę z wytłoczonym oznakowaniem „600” po jednej stronie, o wymiarach: długość  $20,2 \pm 0,2$  mm, szerokość  $10,2 \pm 0,2$  mm i grubość  $6,8 \pm 0,4$  mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

Produkt Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg, tabletkę może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Accord nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

#### Dawkowanie

Produkt Darunavir Accord należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz w połączeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem Darunavir Accord należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Darunawir jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek.

*Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Zalecana dawka wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z posiłkiem. Tabletki Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki, jest właściwe w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 300 mg lub 600 mg.

*Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu Darunavir Accord 400 mg i 800 mg, tabletki.

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

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

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

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

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

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

Schemat przyjmowania produktu Darunavir Accord raz na dobę z rytonawirem i z posiłkiem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)\* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wirémia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/mL a liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosi ≥ 100 x 10<sup>6</sup>/L.

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

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu Darunavir Accord i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu Darunavir Accord z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać zalecanej dawki dla dorosłych (600 mg z 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg z 100 mg raz na dobę).

| <b>Zalecana dawka produktu Darunavir Accord tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), którzy zostali poddani wcześniej terapii<sup>a</sup></b> |                                                                   |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Masa ciała (kg)</b>                                                                                                                                                      | <b>Dawka (raz na dobę z posiłkiem)</b>                            | <b>Dawka (dwa razy na dobę z posiłkiem)</b>                             |
| ≥ 15 kg do < 30 kg                                                                                                                                                          | 600 mg produktu Darunavir Accord ze 100 mg rytonawiru raz na dobę | 375 mg produktu Darunavir Accord z 50 mg rytonawiru. dwa razy na dobę   |
| ≥ 30 kg do < 40 kg                                                                                                                                                          | 675 mg produktu Darunavir Accord ze 100 mg rytonawiru raz na dobę | 450 mg produktu Darunavir Accord z 60 mg rytonawiru. dwa razy na dobę   |
| ≥ 40 kg                                                                                                                                                                     | 800 mg produktu Darunavir Accord ze 100 mg rytonawiru raz na dobę | 600 mg produktu Darunavir Accord ze 100 mg rytonawiru. dwa razy na dobę |

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

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

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące wskazane jest zastosowanie tabletek produktu Darunavir Accord jedynie w dawce 75 mg i 150 mg w celu otrzymania zalecanej dawki produktu Darunavir Accord.

#### *Pominięcie dawki*

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

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt Darunavir Accord 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 produktu Darunavir Accord u tych pacjentów. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu Darunavir Accord nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem u dzieci o masie ciała poniżej 15 kg, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

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

#### *Ciąża i połóg*

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

#### Sposób podania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A takimi jak ryfampicyna z darunawirem podawanym z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

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

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

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

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, 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 z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Produkt Darunavir Accord należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych oraz w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darunavir Accord należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

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

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

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

Nie należy stosować schematu darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wirus 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  $\geq 2$  NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

##### Dzieci i młodzież

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

##### Ciąża

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

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania darunawiru u pacjentów w wieku 65 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 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 naskórki 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.

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

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Darunavir Accord 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 darunawiru z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

W razie wystąpienia nowych objawów lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) takich objawów, jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość uciskowa wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub zakończenia 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 produktu Darunavir Accord pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest 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).

### *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 dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

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

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

Tabletki powlekane Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg zawierają laktozę jednowodną.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 300 mg i 600 mg zawierają żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg zawierają glikol propylenowy.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 75 mg zawierają 10,42 mg glikolu propylenowego w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 150 mg zawierają 20,84 mg glikolu propylenowego w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 300 mg zawierają 41,66 mg glikolu propylenowego w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Accord 600 mg zawierają 83,33 mg glikolu propylenowego w każdej tabletkce powlekanej.

Jednoczesne podawanie z dowolnym substratem dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może wywoływać poważne działania niepożądane u noworodków.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

Skojarzone stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny (patrz punkt 4.3)).

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 rytonawirem w małej dawce jako 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 z rytonawirem, co można

przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji 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 jednocześnie podawanie z substratami tych transporterów może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylat dabigatranu, digoksyna, statyny i bozentan; patrz tabela interakcji poniżej).

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

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

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

#### Tabela interakcji

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 badano).

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

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

| <b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b> |                                                       |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych</b> | <b>Interakcja<br/>Średnia geometryczna zmiany (%)</b> | <b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b> |
| <b>LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV</b>                                   |                                                       |                                                     |
| <i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>                     |                                                       |                                                     |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dolutegrawir                                                                      | dolutegrawir AUC ↓ 22%<br>dolutegrawir C <sub>24h</sub> ↓ 38%<br>dolutegrawir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>darunawir ↔*<br>* Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi                                                                                                            | Skojarzone podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                      |
| Raltegrawir                                                                       | Wyniki niektórych badań wskazują, że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.                                                                                                                                                                                                      | Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny.<br>Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.                                                                                     |
| <b><i>NRTI (nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dydanozyna<br>400 mg jeden raz na dobę                                            | dydanozyna AUC ↓ 9%<br>dydanozyna C <sub>min</sub> ND<br>dydanozyna C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>darunawir AUC ↔<br>darunawir C <sub>min</sub> ↔<br>darunawir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                              | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru przyjmowanego podczas posiłku.                          |
| Tenofowir<br>dyzoproksyl<br>245 mg jeden raz na dobę <sup>‡</sup>                 | tenofowir AUC ↑ 22%<br>tenofowir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>tenofowir C <sub>max</sub> ↑ 24%<br>#darunawir AUC ↑ 21%<br>#darunawir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#darunawir C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>(↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)                                                          | Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem dyzoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu lub chorobą nerek, lub u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki. |
| Emtrycytabina /<br>alafenamide<br>tenofowiru                                      | Alafenamid tenofowiru ↔<br>Tenofowir ↑                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200 mg z 10 mg raz na dobę podczas stosowania darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru .                                                                                                                               |
| Abakawir<br>Emtrycytabina<br>Lamiwudyna<br>Stawudyna<br>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 | Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Efawirenz<br>600 mg jeden raz na dobę                                                               | efawirenz AUC ↑ 21%<br>efawirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efawirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>#darunawir AUC ↓ 13%<br>#darunawir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br>#darunawir C <sub>max</sub> ↓ 15%<br>(↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A)<br>(↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A) | Może być wskazane kliniczne monitorowanie toksycznego wpływu na układ nerwowy, związanego ze zwiększoną ekspozycją na efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu razem z darunawirem z rytonawirem (800 mg ze 100 mg raz na dobę) może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C <sub>min</sub> darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu razem z darunawirem z rytonawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawiru z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). |
| Etrawiryna<br>100 mg dwa razy na dobę                                                               | etrawiryna AUC ↓ 37%<br>etrawiryna C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>etrawiryna C <sub>max</sub> ↓ 32%<br>darunawir AUC ↑ 15%<br>darunawir C <sub>min</sub> ↔<br>darunawir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                 | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce <b>200 mg dwa razy na dobę</b> nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Newirapina<br>200 mg dwa razy na dobę                                                               | newirapina AUC ↑ 27%<br>newirapina C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>newirapina C <sub>max</sub> ↑ 18%<br>#stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi<br>(↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)                                                                                  | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rylpiwiryna<br>150 mg raz na dobę                                                                   | rylpiwiryna AUC ↑ 130%<br>rylpiwiryna C <sub>min</sub> ↑ 178%<br>rylpiwiryna C <sub>max</sub> ↑ 79%<br>darunawir AUC ↔<br>darunawir C <sub>min</sub> ↓ 11%<br>darunawir C <sub>max</sub> ↔                                                                                            | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Atazanawir<br>300 mg jeden raz na dobę                                                              | atazanawir AUC ↔<br>atazanawir C <sub>min</sub> ↑ 52%<br>atazanawir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>#darunawir AUC ↔                                                                                                                                                                        | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>#darunawir <math>C_{\min}</math> ↔</p> <p>#darunawir <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>Atazanawir: porównanie 300 mg atazanawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę vs. atazanawir 300 mg raz na dobę w połączeniu z 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę w połączeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.</p>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indynawir<br>800 mg dwa razy na dobę    | <p>indynawir AUC ↑ 23%</p> <p>indynawir <math>C_{\min}</math> ↑ 125%</p> <p>indynawir <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>#darunawir AUC ↑ 24%</p> <p>#darunawir <math>C_{\min}</math> ↑ 44%</p> <p>#darunawir <math>C_{\max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indynawir: porównanie 800 mg indynawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 800 mg indynawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru w połączeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.</p> | Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę. |
| Sakwinawir<br>1 000 mg dwa razy na dobę | <p>#darunawir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunawir <math>C_{\min}</math> ↓ 42%</p> <p>#darunawir <math>C_{\max}</math> ↓ 17%</p> <p>sakwinawir AUC ↓ 6%</p> <p>sakwinawir <math>C_{\min}</math> ↓ 18%</p> <p>sakwinawir <math>C_{\max}</math> ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie 1000 mg sakwinawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę vs. 1000 mg sakwinawiru z 400 mg darunawiru i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru</p>                                                                                                           | Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.                                                                                                                                                           |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | dwa razy na dobę vs. 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru w połączeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru<sup>†</sup></i></b> |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Lopinawir/rytonawir<br>400/100 mg dwa razy na dobę                                               | lopinawir AUC ↑ 9%<br>lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinawir C <sub>max</sub> ↓ 2%<br>darunawir AUC ↓ 38%‡<br>darunawir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡<br>darunawir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡<br>lopinawir AUC ↔               | Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe.<br><br>Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i produktami złożonymi zawierającymi lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| Lopinawir/rytonawir<br>533/133,3 mg dwa razy na dobę                                             | lopinawir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinawir C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>darunawir AUC ↓ 41%<br>darunawir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunawir C <sub>max</sub> ↓ 21%<br>‡ w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTAGONIŚCI CCR5</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Marawirok<br>150 mg dwa razy na dobę                                                             | marawirok AUC ↑ 305%<br>marawirok C <sub>min</sub> ND<br>marawirok C <sub>max</sub> ↑ 129%<br>stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.                                                          | Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alfuzosyna                                                                                       | Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)                                                                                             | Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                          |
| <b>LEKI /ZNIECZULAJĄCE</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Alfentanył                                                                                       | Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.                                                                             | Jednoczesne stosowanie z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanyłu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji.                                                                               |
| <b>LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWARYTMICZNE</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dyzopiramid<br>Flekainid<br>Lidokaina (podawana ogólnie)                                         | Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwarytmicznych (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6).                                                                                                 | Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu                                                                                                                                                 |



|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.</p>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Eteksylan dabigatranu<br/>Edoksaban</p>       | <p>Eteksylan dabigatranu (150 mg: darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:<br/>dabigatran AUC ↑ 72%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:<br/>dabigatran AUC ↑ 18%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> | <p>Darunawir/rytonawir:<br/>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.</p> |
| Tikagrelor                                       | <p>Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).</p>                                                                     | <p>Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>                                                                                                                                                                                   |
| Klopidogrel                                      | <p>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.</p>                                      | <p>Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane.<br/>Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).</p>                                                                           |
| Warfaryna                                        | <p>Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.</p>                                                                                                                                                       | <p>Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru.</p>                                                                                                                  |
| <b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Fenobarbital<br/>Fenytoina</p>                | <p>Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina będą zmniejszać stężenie darunawiru jego wzmacniacza farmakokinetyki. (indukcja enzymów CYP450)</p>                                                                                                             | <p>Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.</p>                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Karbamazepina<br/>200 mg dwa razy na dobę</p> | <p>Karbamazepina AUC ↑ 45%<br/>karbamazepina C<sub>min</sub> ↑ 54%<br/>karbamazepina C<sub>max</sub> ↑ 43%<br/>darunawir AUC ↔<br/>darunawir C<sub>min</sub> ↓ 15%<br/>darunawir C<sub>max</sub> ↔</p>                                                                   | <p>Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru.<br/>Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych</p>                                                 |

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu.</p> <p>Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem z rytonawirem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Paroksetyna<br>20 mg raz na dobę<br><br>Sertralina<br>50 mg raz na dobę<br><br><br><br><br><br><br>Amitryptylina<br>Dezypramina<br>Imipramina<br>Nortryptylina<br>Trazodon | paroksetyna AUC ↓ 39%<br>paroksetyna C <sub>min</sub> ↓ 37%<br>paroksetyna C <sub>max</sub> ↓ 36%<br># darunawir AUC ↔<br># darunawir C <sub>min</sub> ↔<br># darunawir C <sub>max</sub> ↔<br>sertralina AUC ↓ 49%<br>sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44%<br># darunawir AUC ↔<br># darunawir C <sub>min</sub> ↓ 6%<br># darunawir C <sub>max</sub> ↔<br><br>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A) | <p>Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego.</p> <p>Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.</p> <p>W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku.</p> |
| <b>LEKI PRZECIWWYMIOTNE</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Domperidon                                                                                                                                                                 | Nie badano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Worykonazol                                                                                                                                                                | Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Flukonazol<br>Izawukonazol<br>Itrakonazol<br>Pozakonazol                    | Nie badano. Darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru.<br>(hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)                                                                                                                                                                                               | Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne.<br>Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.                                                                                                                                                                                                                    |
| Klotrymazol                                                                 | Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo idarunawiru z rytonawirem w małej dawce może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu.<br>darunawir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWE</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kolchicyna                                                                  | Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.<br>(hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)                                                                                                                                                                                                                                                    | Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.<br>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). |
| <b>LEKI PRZECIWMALARYCZNE</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60 | artemeter AUC ↓ 16%<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihydroartemizynina AUC ↓ 18%<br>dihydroartemizynina C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemizynina C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantryna AUC ↑ 175%<br>lumefantryna C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantryna C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunawir AUC ↔<br>darunawir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunawir C <sub>max</sub> ↔ | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru 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<br>Ryfapentyna                   | Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia innych inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość reakcji ze strony wątroby w przypadku ryfampicyny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ryfabutyna<br>150 mg jeden raz co drugą dobę | <p>ryfabutyna AUC** ↑ 55%</p> <p>ryfabutyna C<sub>min</sub> ** ↑ ND</p> <p>ryfabutyna C<sub>max</sub> ** ↔</p> <p>darunawir AUC ↑ 53%</p> <p>darunawir C<sub>min</sub> ↑ 68%</p> <p>darunawir C<sub>max</sub> ↑ 39%</p> <p>** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetyl-metabolit)</p> <p>Badanie interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję ogólnoustrojową na ryfabutynę podczas leczenia samą ryfabutyną 300 mg jeden raz na dobę oraz 150 mg jeden raz co drugą dobę w skojarzeniu z darunawirem/ rytonawirem (600 mg/ 100 mg dwa razy na dobę), przy niemal 10-krotnie zwiększonej ekspozycji dziennej na aktywny metabolit 25-O-deacetyloryfabutynę. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylometabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C<sub>max</sub> było porównywalne.</p> <p>Brak jest danych odnośnie porównania z dawką referencyjną 150 mg jeden raz na dobę.</p> <p>(Ryfabutyna jest induktorem i substratem CYP3A4.)</p> | <p>Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących skojarzenie z darunawirem z rytonawirem.</p> <p>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 z rytonawirem, wzrost ekspozycji na darunawir w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawiru z rytonawirem.</p> <p>Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.</p> |

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | Wzrost ogólnej ekspozycji na działanie darunawiru obserwowano przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru ze 100 mg rytonawiru wraz z ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dasatynib<br>Nilotinib<br>Winblastyna<br>Winkrystyna<br><br><br><br><br><br>Ewerolimus<br>Irynotekan | Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu.<br>(hamowanie CYP3A)                                                 | Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym.<br><br>Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru.<br><br>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i darunawiru z małą dawką rytonawiru. |
| <b>LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI</b>                                                        |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kwetiapina                                                                                           | Nie badano.<br>Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpstychotycznego w osoczu.<br>(hamowanie CYP3A)                                             | Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny.<br>Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Perfenazyna<br>Rysperydon<br>Tiorydazyna<br><br><br><br><br><br>Lurazydon<br>Pimozyd<br>Sertindol    | Nie badano.<br>Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu.<br>(hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)            | Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpstychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru.<br><br>Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                   |
| <b>LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karwedilol<br>Metoprolol<br>Tymolol                                                                                                      | Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków beta- adrenolitycznych w osoczu.<br>(hamowanie CYP2D6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z lekami beta- adrenolitycznymi i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTAGONIŚCI WAPNIA</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Amlodypina<br>Diltiazem<br>Felodypina<br>Nikardypina<br>Nifedypina<br>Werapamil                                                          | Nie badano. Oczekuje się, że darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów wapnia w osoczu.<br>(hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>KORTYKOSTEROIDY</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon) | <p>Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu w dawce 50 mikrogramów (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej.</p> <p>Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza.</p> <p>Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.</p> <p>Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.</p> | <p>Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów (wszystkie drogi podawania) metabolizowanych przy udziale CYP3A może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy.</p> <p>Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu, szczególnie przy długotrwałej terapii.</p> |
| Deksametazon (ogólnie)                                                                                                                   | Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z darunawirem przyjmowanym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | (indukcja CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                                                  | z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bozentan                                                                       | Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.<br><br>Oczekuje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza.<br>(indukcja CYP3A) | Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><i>inhibitory proteazy NS3-4A</i></b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Elbaswir z grazoprewirem                                                       | Darunawir z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprewir.<br>(hamowanie CYP3A i OATP1B)                                                                                                                                                                  | Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Glekaprewir z pibrentaswirem                                                   | Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir.<br>(hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)                                                                                                                     | Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru i glekaprewiru z pibrentaswirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ziele dziurawca<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                             | Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu.<br>(indukcja CYP450)                                                                                                                                                            | Nie wolno przyjmować darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia. |
| <b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lowastatyna<br>Symwastatyna                                                    | Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą                                                                                                                                                                              | Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                            |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)                                                                                                     | rozpadu mięśni poprzecznieprążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                             |
| Atorwastatyna<br>10 mg jeden raz na dobę   | atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie<br>atorwastatyna C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 krotnie<br>atorwastatyna C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krotnie<br>#darunawir/rytonawir                                                  | Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny.<br>Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.                 |
| Prawastatyna<br>40 mg dawka pojedyncza     | prawastatyna AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>prawastatyna C <sub>min</sub> ND<br>prawastatyna C <sub>max</sub> ↑ 63%<br><sup>¶</sup> aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania | Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.   |
| Rozuwastatyna<br>10 mg jeden raz na dobę   | rozuwastatyna AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>rozuwastatyna C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem                                | Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa. |
| <b>INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY</b>   |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lomitapid                                  | Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid. (hamowanie CYP3A)                                        | Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA H<sub>2</sub></b> |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ranitydyna<br>150 mg dwa razy na dobę      | #darunawir AUC ↔<br>#darunawir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunawir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                          | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H <sub>2</sub> nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                   |

| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cyklosporyna<br/>Syrolimus<br/>Takrolimus</p> <p>Ewerolimus</p>              | <p>Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.<br/>(hamowanie CYP3A)</p>                                                                                                                                                                     | <p>Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.</p> <p>Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.</p>                                                                                                                                                                                       |
| <b>AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Salmeterol                                                                      | Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.                                                                                                                                                                                | Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowonaczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.                                                                                                                                 |
| <b>NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę | <p>R(-) metadon AUC ↓ 16%</p> <p>R(-) metadon C<sub>min</sub> ↓ 15%</p> <p>R(-) metadon C<sub>max</sub> ↓ 24%</p>                                                                                                                                                                                                                  | <p>Skojarzone podawanie darunawiru z rytonawirem i metadonu nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu.</p> <p>W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.</p> |
| Buprenorfina z naloksonem<br>8/2 mg - 16/4 mg<br>jeden raz na dobę              | <p>buprenorfina AUC ↓ 11%</p> <p>buprenorfina C<sub>min</sub> ↔</p> <p>buprenorfina C<sub>max</sub> ↓ 8%</p> <p>norbuprenorfina AUC ↑ 46%</p> <p>norbuprenorfina C<sub>min</sub> ↑ 71%</p> <p>norbuprenorfina C<sub>max</sub> ↑ 36%</p> <p>nalokson AUC ↔</p> <p>nalokson C<sub>min</sub> ND</p> <p>nalokson C<sub>max</sub> ↔</p> | <p>Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny.</p> <p>Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z darunawirem z rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.</p>                                                                                           |
| Fentanyl<br>Oksykodon<br>Tramadol                                               | Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może                                                                                                                                                                                                                                                   | Zaleca się obserwację kliniczną, w przypadku skojarzonego podawania wzmocnionego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu.<br>(hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                              | darunawiru z tymi lekami przeciwbólowymi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Drospirenon<br>Etinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg raz na dobę)                   | Brak badań z darunawirem z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Podczas skojarzonego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Etinylestradiol<br>Noretyndron<br>35 µg/1 mg raz na dobę                       | etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretyndron AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretyndron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretyndron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> z darunawirem z rytonawirem | Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z darunawirem i z małą dawką rytonawiru stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Naloksegol                                                                     | Nie badano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Leczenie zaburzeń erekcji<br>Awanafil<br>Syldenafil<br>Tadalafil<br>Wardenafil | W badaniu dotyczącym interakcji #, zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.                                              | Skojarzone leczenie awanafilem i darunawirem z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).<br>Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby darunawir z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafil, 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. |
| Tętnicze nadciśnienie płucne<br>Syldenafil                                     | Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i                                                                                                                                                                                                                                | Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tadalafil                                                                                              | darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu.<br>(hamowanie CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | płucnego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.<br>Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)<br>Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru .                                                                                              |
| <b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Omeprazol<br>20 mg jeden raz na dobę                                                                   | #darunawir AUC ↔<br>#darunawir C <sub>min</sub> ↔<br># darunawir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>LEKI USPKAJAJĄCE/NASENNE</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Buspiron<br>Klorazepat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (parenteralnie)<br>Zolpidem | Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków.<br><br>Jeśli podaje się parenteralną postać midazolamu jednocześnie z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny.<br>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 z małymi dawkami rytonawiru jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi lub nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki.<br><br>Jeśli darunawir z małymi dawkami rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji.<br>Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. |
| Midazolam (doustnie)<br>Triazolam                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Stosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i z triazolamem lub podawanym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                               |             |                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |             | doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)                                                                                                                  |
| <b>LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI</b> |             |                                                                                                                                                                              |
| Dapoksetyna                                   | Nie badano. | Jednoczesne podawanie domperydonu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane.                                                                             |
| <b>LEKI UROLOGICZNE</b>                       |             |                                                                                                                                                                              |
| Fezoterodyna<br>Solifenacyna                  | Nie badano. | Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodiny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodiny lub solifenacyny |

<sup>#</sup> Badania przeprowadzono z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie).

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

<sup>‡</sup> Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dysoprosylu tenofowiru 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 z badań dotyczące zwierząt a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

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

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

Darunawir w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów.

Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem stosowanych w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych i które miały lekkie nasilenie. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii darunawirem z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodnia.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów<br/>MedDRA<br/>Częstość występowania</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>                                   |                                                                      |
| niezbyt często                                                              | wirus opryszczki                                                     |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                                   |                                                                      |
| niezbyt często                                                              | małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia              |
| rzadko                                                                      | zwiększenie liczby eozynofili we krwi                                |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>                                   |                                                                      |
| niezbyt często                                                              | zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)  |
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>                                         |                                                                      |
| niezbyt często                                                              | niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)       |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                                  |                                                                      |
| często                                                                      | cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| niezbyt często                                         | dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi                           |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| często                                                 | bezsenność                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| niezbyt często                                         | depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy                                                                                                                                                                                       |
| rzadko                                                 | stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| często                                                 | ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                      |
| niezbyt często                                         | letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość                                                                                                                                                                                          |
| rzadko                                                 | omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Zaburzenia oka</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | przekrwienie spojówek, suchość oka                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| rzadko                                                 | zaburzenia widzenia                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia serca</i>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz                                                                                                                                                                                                      |
| rzadko                                                 | ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła                                                                                                                                                                                                                                           |
| rzadko                                                 | wyciek wodnisty z nosa                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| bardzo często                                          | biegunka                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| często                                                 | wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów                                                                                                                                                                                    |
| niezbyt często                                         | zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przelykowy, 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 |
| rzadko                                                 | zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, obłożony język                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| często                                                 | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej                                                                                                                                                                                                                                                 |
| niezbyt często                                         | zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie                                                                                                                                                     |

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Wysypka*

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

W klinicznym programie rozwoju raltegrawiru u leczonych wcześniej pacjentów występowanie wysypki niezależnie od przyczyny obserwowano częściej po zastosowaniu schematów leczenia zawierających darunawir z rytonawirem i raltegrawir niż po podaniu darunawiru z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawiru bez darunawiru z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100

pacjento-lat. Wysypki stwierdzone podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Parametry metaboliczne*

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

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe*

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko 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 przeciwtretowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej*

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

#### *Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię*

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

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

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darynawir 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, faks: + 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.

Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania darunawiru.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ( $KD = 4,5 \times 10^{-12} M$ ).

Wybiórczo hamuje rozszczenie 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<sub>50</sub> plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 µM do > 100 µM.

#### Oporność

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

Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (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 powstawaniem 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 rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC<sub>50</sub> 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 proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

|                                                                                                                                                                              | ARTEMIS<br>Tydzień 192.                                                 | ODIN<br>Tydzień 48.                                                     |                                                                                 | TITAN<br>Tydzień 48.                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                              | 800 mg<br>darunawiru<br>ze 100 mg<br>rytonawiru<br>raz na dobę<br>N=343 | 800 mg<br>darunawiru ze<br>100 mg<br>rytonawiru<br>raz na dobę<br>N=294 | 600 mg<br>darunawiru ze<br>100 mg<br>rytonawiru<br>dwa razy na<br>dobę<br>N=296 | 600 mg<br>darunawiru ze<br>100 mg<br>rytonawiru<br>dwa razy na<br>dobę<br>N=298 |
| Całkowita liczba<br>niepowodzeń<br>wirologicznych <sup>a</sup> , 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 (ze wskazaniem odpowiednich genotypów wyjściowych/końcowych), u których rozwinęły się mutacje w punkcie końcowym badania, n/N |                                                                         |                                                                         |                                                                                 |                                                                                 |
| Pierwotne                                                                                                                                                                    | 0/43                                                                    | 1/60                                                                    | 0/42                                                                            | 6/28                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                           |      |      |      |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|-------|
| (główne) mutacje PI<br>Mutacje RAM dla PI                                                                                                                                                                                 | 4/43 | 7/60 | 4/42 | 10/28 |
| Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym (ze wskazaniem odpowiednich fenotypów wyjściowych/końcowych), u których doszło do utraty wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w stosunku do stanu wyjściowego, n/N |      |      |      |       |
| PI                                                                                                                                                                                                                        |      |      |      |       |
| darunawir                                                                                                                                                                                                                 | 0/39 | 1/58 | 0/41 | 3/26  |
| amprenawir                                                                                                                                                                                                                | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/22  |
| atazanawir                                                                                                                                                                                                                | 0/39 | 2/56 | 0/40 | 0/22  |
| indynawir                                                                                                                                                                                                                 | 0/39 | 2/57 | 0/40 | 1/24  |
| lopinawir                                                                                                                                                                                                                 | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/23  |
| saquinawir                                                                                                                                                                                                                | 0/39 | 0/56 | 0/40 | 0/22  |
| typranawir                                                                                                                                                                                                                | 0/39 | 0/58 | 0/41 | 1/25  |

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

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

### Oporność krzyżowa

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

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

### Wyniki badań klinicznych

#### Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Accord, 400 mg i 800 mg, tabletki.

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

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

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

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

|       |
|-------|
| TITAN |
|-------|

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

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

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

<sup>c</sup> NC=F

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

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

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

|                                                                                      |     |     |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------------------------|
| Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup> | 108 | 112 | -5 <sup>d</sup> (-25; 16) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------------------------|

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

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

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

<sup>d</sup> Różnica średnich

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

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/mL, po zastosowaniu leczenia darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (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.

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> 95% przedziały ufności.

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

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

w 96 tygodniu.

*Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne*

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> „Pacjenci z nie/bez naiwnego stosowania ENF” to pacjenci, którzy nie stosowali ENF lub którzy stosowali ENF, ale nie po raz pierwszy

<sup>d</sup> „Pacjenci z naiwnym stosowaniem ENF” to pacjenci, którzy po raz pierwszy stosowali ENF

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyki Produktów Lecznicych: Darunavir Accord 400 mg i 800 mg, tabletki.

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

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

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

w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Wchłanianie

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

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

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

#### Dystrybucja

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

Po podaniu 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  $^{14}\text{C}$  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 darunawiru znakowanego  $^{14}\text{C}$  w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg około 79,5% i 13,9% podanej dawki znakowanego darunawiru wykrywa się w moczu i w kale. Niezmieniony darunawir stanowi około 41,2% i 7,7% podanej dawki wykrywanej w kale i w moczu. Końcowy okres półtrwania darunawiru wynosi około 15 godzin po podaniu razem z rytonawirem. Klirens po podaniu dożylnym samego darunawiru (150 mg) i podaniu razem z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

#### Szczególne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek  $\geq 65$  lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów 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 <sup>14</sup>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 (600mg ze 100 mg) dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

#### *Ciąża i połóg*

Ekspozycja na całkowity darunawir i rytonawir po podaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę i darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę, jako części schematu przeciwtretowirusowego, 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.

#### **Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwtretowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w porodu**

| Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD) | Drugi trymestr ciąży (n=12) <sup>a</sup> | Trzeci trymestr ciąży (n=12) | Połóg (6-12 tygodni) (n=12) |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>max</sub> , ng/mL                              | 4668 ± 1097                              | 5328 ± 1631                  | 6659 ± 2364                 |
| AUC <sub>12h</sub> , ng•h/mL                          | 39370 ± 9597                             | 45880 ± 17360                | 56890 ± 26340               |
| C <sub>min</sub> , ng/mL                              | 1922 ± 825                               | 2661 ± 1269                  | 2851 ± 2216                 |

<sup>a</sup> n=11 dla AUC<sub>12h</sub>

#### **Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwtretowirusowego podczas II i III trymestru ciąży oraz w porodu**

| Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD) | Drugi trymestr ciąży (n=17) | Trzeci trymestr ciąży (n=15) | Połóg (6-12 tygodni) (n=16) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| C <sub>max</sub> , ng/mL                              | 4964 ± 1505                 | 5132 ± 1198                  | 7310 ± 1704                 |
| AUC <sub>24h</sub> , ng•h/mL                          | 62289 ± 16234               | 61112 ± 13790                | 92116 ± 29241               |
| C <sub>min</sub> , ng/mL                              | 1248 ± 542                  | 1075 ± 594                   | 1473 ± 1141                 |

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę w II

trymestrze ciąży średnie indywidualne wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze, w porównaniu do połogu: 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 połogu.

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę podczas drugiego trymestru ciąży, średnie indywidualne wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{min}$  dla całkowitego darunawiru były odpowiednio o 33%, 31% i 30% mniejsze, w porównaniu do połogu: 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 połogu.

### 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 tromboplastyny 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 1 000 mg/kg/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 1 000 mg/kg (pojedyncza

dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K30  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

*Darunavir Accord, 75 mg, tabletki powlekane*

Otoczka Coating (white) o składzie:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

*Darunavir Accord, 150 mg, tabletki powlekane*

Otoczka Coating (white) o składzie:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

*Darunavir Accord, 300 mg, tabletki powlekane*

Otoczka Coating (orange-1) o składzie:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żółcień pomarańczowa FCF, lak aluminiowy (E110)

*Darunavir Accord, 600 mg, tabletki powlekane*

Otoczka Coating (orange-1) o składzie:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Makrogol (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk 3350 (E553b)

Żółcień pomarańczowa FCF, lak aluminiowy (E110)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające białą, nieprzezroczystą butelkę z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i uszczelnieniem oraz ulotkę.

Wielkości opakowań:

Darunavir Accord, 75 mg, tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 480 tabletek powlekanych (Jedna butelka zawierająca 480 tabletek powlekanych).

Darunavir Accord, 150 mg, tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 240 tabletek powlekanych (Jedna butelka zawierająca 240 tabletek powlekanych).

Darunavir Accord, 300 mg, tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 120 tabletek powlekanych (Jedna butelka zawierająca 120 tabletek powlekanych).

Opakowanie zawierające 30 tabletek powlekanych (Jedna butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych).

Darunavir Accord, 600 mg, tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 60 tabletek powlekanych (Jedna butelka zawierająca 60 tabletek powlekanych).

Opakowanie zawierające 180 tabletek powlekanych (Trzy butelki zawierające po 60 tabletek powlekanych).

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

Bez szczególnych wymagań.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25944, 24945, 25946, 25948

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.07.2020

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

18.01.2024