

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Glenmark, 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 3 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Każda tabletki powlekana zawiera 114 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 83 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Darunavir Glenmark, 600 mg

Pomarańczowa tabletki owalnego kształtu, z wytłoczonym oznakowaniem „600” po jednej stronie, o wymiarach: długość około 20,2 mm i szerokość około 10,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark 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 leczniczy Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dorosłych pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, w tym pacjentów 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 Glenmark 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. Wytycznych do zastosowania produktu Darunavir Glenmark 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 Glenmark nie zmieniali

dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który wzmacnia właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darunavir Glenmark należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Darunawir może być dostępny w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek

Dorośli pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwwretrowirusową

Zalecana dawka to 600 mg dwa razy na dobę przyjmowana ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę z posiłkiem.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwwretrowirusowej

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono dawkę darunawiru i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała.

Zalecana dawka darunawiru tabletki i rytonawiru u dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwwretrowirusowej^a	
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę po posiłku)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg produktu Darunavir Glenmark/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675*mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg produktu Darunavir Glenmark/100 mg rytonawiru raz na dobę
^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml	

*Nie jest możliwe osiągnięcie dawki za pomocą dostępnych mocy produktu leczniczego. Należy zastosować inne dostępne na rynku produkty lecznicze zawierające darunawir w celu podania tej dawki.

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

Zwykle zalecane jest podawanie produktu Darunavir Glenmark dwa razy na dobę z rytonawirem z posiłkiem.

Schemat podawania produktu leczniczego Darunavir Glenmark raz na dobę z rytonawirem z posiłkiem można stosować u pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwwretrowirusową, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$.

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

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie produktu leczniczego Darunavir Glenmark i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu leczniczego Darunavir Glenmark z rytonawirem w małej dawce nie powinna być większa niż zalecana dawka u dorosłych (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę).

Zalecana dawka darunawiru w postaci tabletek i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), u których wcześniej stosowano terapię^a

Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę po posiłku)	Dawka (dwa razy na dobę po posiłku)
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg produktu Darunavir Glenmark/100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg darunawiru*/50 mg rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg* darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg darunawiru*/60 mg rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 40 kg	800 mg produktu Darunavir Glenmark/100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg produktu Darunavir Glenmark /100 mg rytonawiru dwa razy na dobę
*rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml		

*, „Nie jest możliwe osiągnięcie dawki za pomocą dostępnych mocy produktu leczniczego. Należy zastosować inne dostępne produkty lecznicze zawierające darunawir w celu podania tej dawki.”

W populacji dzieci i młodzieży, u której wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową 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 leczenia darunawirem z rytonawirem raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV zaleca się przyjmowanie leczenia darunawirem z rytonawirem dwa razy na dobę.

Zalecenia w przypadku pominięcia dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego Darunavir Glenmark i (lub) rytonawiru, upłynęło nie więcej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu leczniczego Darunavir Glenmark i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli pominięcie dawki stwierdzono 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 okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru, który wynosi 15 godzin oraz na zalecanych przerwach w dawkowaniu, które wynoszą około 12 godzin.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu w tej populacji pacjentów są ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt Darunavir Glenmark 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 Glenmark u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produkt Darunavir Glenmark 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 mniejszej niż 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 kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Schemat dawkowania produktu leczniczego Darunavir Glenmark i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabeli powyżej.

Ciąża i połóg

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub porodu. W czasie ciąży produkt leczniczy Darunavir Glenmark 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 leczniczy Darunavir Glenmark z rytonawirem w małej dawce w ciągu 30 minut po skończonym 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 ryfampicyny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce z innymi substancjami czynnymi, których klirens jest w znacznym stopniu zależny od CYP3A a zwiększenie ich stężeń w osoczu powoduje wystąpienie ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań. Do tych substancji czynnych należą, np.:

- alfuzosyna
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna
- astemizol, terfenadyna
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5)
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina)
- elbaswir/grazoprewir
- cyzapryd
- dapoksetyna
- domperydon
- naloksegol
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5)
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5)
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć ryzyka związanego z zakażeniem resztkowym. Należy przestrzegać środków ostrożności zgodnie z wytycznymi krajowymi, aby zapobiec przeniesieniu zakażenia.

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

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark należy zawsze stosować doustnie z rytonawirem w małej dawce, w celu wzmocnienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darunawir Glenmark należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Zastosowanie większej dawki rytonawiru niż zalecana w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną α 1-glikoproteiną. Stopień wiązania z tym białkiem zależy od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych, które w znacznym stopniu wiążą się z kwaśną α 1-glikoproteiną (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową - dawkowanie raz na dobę
Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową, z opornością na darunawir spowodowaną obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM), lub u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml, lub liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji leczenia skojarzonego ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) innym niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

W czasie ciąży darunawir 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 lat i starszych są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia darunawirem pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje zmniejszona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania darunawiru/rytonawiru (N=3063), u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne z gorączką i (lub) zwiększoną aktywnością 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 toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie darunawiru jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Objawy te, ale nie tylko, to ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe

samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany chorobowe w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilia.

Wysypka występowała częściej u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali schematy leczenia zawierające darunawir z rytonawirem + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera grupę sulfonamidową. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Darunavir Glenmarku pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Toksyczny wpływ na wątrobę

Podczas stosowania darunawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania darunawiru z rytonawirem (N=3063), u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię przeciwtretowirusową jednocześnie z darunawirem i 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 w tym ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych w leczeniu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

Jeśli wystąpią nowe oznaki lub pogorszenie istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym klinicznie istotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawy, takie jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących darunawir jednocześnie z rytonawirem, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności darunawiru u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego, przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Darunavir Glenmark u pacjentów 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 lub umiarkowanym (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są konieczne specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru/rytonawiru. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc jest mało prawdopodobne, aby były usuwane w znacznym stopniu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są konieczne specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Zgłaszano zwiększoną częstość krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. U ponad połowy zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy inhibitorów proteazy kontynuowano lub wznowiono, jeśli wcześniej zostało ono przerwane. Sugerowano związek przyczynowo-skutkowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy więc poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i wskaźniki metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z poprawą zdrowia i stylu życia. W niektórych przypadkach wykazano, że leczenie wpływa na wskaźniki lipidowe, natomiast nie ma wystarczających dowodów na wpływ danego leczenia na zwiększenie masy ciała.

Do monitorowania stężenia lipidów i glukozy we krwi należy stosować ustalone wytyczne dotyczące leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), mimo że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować, aby udali się po pomoc lekarską, jeśli wystąpi ból, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART), może wystąpić odczyn zapalny 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 przeciwtretowirusowej.

Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (określanego 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 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 wystąpienia objawów jest zmienny i mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono kilka badań dotyczących interakcji darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Działanie skojarzonego leczenia z innymi produktami leczniczymi może więc być niedoszacowane i wskazane jest kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.5.

Leczenie skojarzone efawirenzu z darunawirem powoduje suboptymalne stężenie minimalne (C_{min}) darunawiru. Jeśli konieczne jest zastosowanie efawirenzu jednocześnie z darunawirem, należy zastosować 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark o mocy 600 mg zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark o mocy 600 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcję alergiczną.

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark o mocy 600 mg zawierają 83,33 mg glikolu propylenowego.

Stosowanie jakiegokolwiek substratu dla dehydrogenazy alkoholowej, takiego jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i glikoproteiny P. Podawanie darunawiru z rytonawirem i jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6, lub transportowanymi przez glikoproteinę P może zwiększyć ekspozycję układową na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru 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).

Darunawiru z rytonawirem w małej dawce nie wolno stosować z produktami leczniczymi, których klirens w znacznym stopniu zależy od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa powoduje wystąpienie ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru, całkowity wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru powodował zwiększenie ekspozycji na darunawir o około 14 razy po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir należy stosować tylko w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Jednoczesne podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Jednoczesne 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*, jednoczesne 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 zmniejszać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

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

Produkty lecznicze, które wpływają na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może zwiększyć klirens darunawiru i rytonawiru, co spowoduje zmniejszenie ich stężenia w osoczu (ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego i lopinawir).

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może zmniejszyć klirens darunawiru i rytonawiru, co spowoduje zwiększenie stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli interakcji poniżej.

Tabela interakcji

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

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych znakiem „#” w tabeli poniżej) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2). Z tego powodu wpływ na produkty lecznicze podawane jednocześnie może być niedoszacowany i konieczne może być kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa.

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE W LECZENIU HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC $\downarrow$ 22% dolutegrawir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegrawir C_{max} $\downarrow$ 11% darunawir $\leftrightarrow$ * * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie można się spodziewać, że wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie jest klinicznie istotny. Wzmocniony darunawir można stosować z raltegrawirem bez dostosowania dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C_{min} $\leftrightarrow$ darunawir C_{max} $\leftrightarrow$	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego darunawiru, który stosuje się z posiłkiem.

Tenofowir dizoproksyl 245 mg raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir z rytonawirem w małej dawce podaje się z tenofowiru dizoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układułową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina/tenofowiru alafenamid	Tenofowiru alafenamidu ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z tenofowiru alafenamidem to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania darunawiru z rytonawirem w małej dawce.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie są wydalane przez nerki, oraz abakawir, który nie jest metabolizowany przy udziale CYP450, interakcja pomiędzy darunawirem podawanym z rytonawirem w małej dawce a innymi lekami z grupy NRTI jest niemożliwa.	Darunawir z rytonawirem w małej dawce można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez dostosowania dawki.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% #darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego w związku z toksycznym wpływem efawirenz, które wynika ze zwiększonej ekspozycji na działanie efawirenz podczas jednoczesnego podawaniu darunawiru z rytonawirem w małych dawkach. Jednoczesne stosowanie efawirenz z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować suboptymalne stężenie minimalne C _{min} darunawiru. Jeśli konieczne jest zastosowanie efawirenz z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.

Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z wcześniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez jednoczesnego podawania rytonawiru w małych dawkach †		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir w dawkach 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę.	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ #darunawir AUC ↑ 24% #darunawir C _{min} ↑ 44% # darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir w dawkach 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg z indynawirem w dawce 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach podaje się jednocześnie z indynawirem, to w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.

Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir w dawkach 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem w dawkach 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i sakwinawirem.
Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru †		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C_{min} ↑ 23% lopinawir C_{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%‡ darunawir C_{min} ↓ 51%‡ darunawir C_{max} ↓ 21%‡ lopinawir AUC ↔ lopinawir C_{min} ↑ 13% lopinawir C_{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C_{min} ↓ 55% darunawir C_{max} ↓ 21% ‡ w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	W wyniku zmniejszonej ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), nie ustalono odpowiedniej dawki dla tego leczenia skojarzonego. Dlatego jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i lopinawiru/rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę		
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z wcześniejszymi wynikami.	Dawka marawiroku to 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, 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).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanył	Nie badano. Alfentanył jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego jego działanie może być hamowane przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem w małej dawce może być konieczne zmniejszenie dawki alfentanyłu i monitorowanie pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej zapaści oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE / PRZECIWIARYTMICZNE		

Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwwarytmicznych. [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność i jeśli to możliwe oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwwarytmicznych, gdy są podawane jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie w wyniku hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby na początku leczenia digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce u pacjentów stosujących darunawir z rytonawirem. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać do osiągnięcia
		pożądanego działania klinicznego i jednocześnie oceniać ogólny stan kliniczny pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana jednocześnie z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień. (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny- P).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor Klopidogrel	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor. Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym Darunavir Glenmark może zmniejszać stężenie czynnego	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dabigatranem lub tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania klopidogrelu jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.

	metabolitu klopidoogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplatekową klopidoogrelu.	Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja układu CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania warfaryny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Można się spodziewać, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki. (indukcja enzymów CYP450)	Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w małych dawkach jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki darunawiru i rytonawiru. Jeśli konieczne jest jednoczesne przyjmowanie darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną. U pacjentów należy monitorować możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do osiągnięcia zamierzonego działania. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może być mniejsza o 25% do 50% podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem.
Klonazepam	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmooczonego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas jednoczesnego stosowania wzmooczonego darunawiru i klonazepamu.
LEKI PRZECIWDPRESYJNE		

Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C_{min} ↓ 37% paroksetyna C_{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↓ 6% # darunawir C_{max} ↔ Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać ich stężenia. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, zaleca się dostosowanie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, u pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować kliniczną odpowiedź przeciwdepresyjną. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną. Może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, chyba że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P] Nie badano. Jednoczesne stosowanie klotrymazolu podawanego ogólnoustrojowo i darunawiru z rytonawirem w małej dawce może zwiększać stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC_{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, dawka itrakonazolu nie może być większa niż 200 mg na dobę.
LEKI STOSOWANE W DNIE MOCZANOWEJ		

Kolchicyna	Nie badano. Jednoczesne podawanie kolchicyny i darunawiru z rytonawirem w małej dawce może zwiększyć narażenie na kolchicynę. [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednak z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICHE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczne obniżenie stężenia innych inhibitorów proteazy, co może powodować wystąpienie oporności oraz brak skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych jednocześnie z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby podczas stosowania ryfampicyny.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfapentyny i darunawiru z rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie ryfampicyny i darunawiru z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C _{min} ** ↑ ND ryfabutyna C _{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C _{min} ↑ 68% darunawir C _{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyiny (lek macierzysty+ 25-O-deacetylmetabolit) Badanie interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyiny w dawce 300 mg raz na dobę i w dawce 150 mg raz co drugą dobę, przyjmowanej jednocześnie z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano wzrost ekspozycji na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetylorifabutyiny o 10 razy. Ponadto, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyiny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) wzrosło o 1,6 razy, podczas, gdy C _{max} było porównywalne. Wyniki po zastosowaniu dawki 150 mg raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru wykazano po jednoczesnym przyjmowaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawki ryfabutyiny o 75% w porównaniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (np. ryfabutyna w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę) i zwiększenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyiny są zasadne u pacjentów przyjmujących jednocześnie darunawir z rytonawirem. W kwestii bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami ryfabutyiny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyiny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyiny nie wymaga dostosowania dawkowania podczas jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru. Na podstawie danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, należy zmniejszyć dawkę o 75% również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Można się spodziewać, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się, gdy są podawane jednocześnie ze darunawirem i rytonawirem w małej dawce, co może powodować nasilenie działań niepożądanych występujących zwykle po zastosowaniu tych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania jakiegokolwiek z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem i rytonawirem w małej dawce. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		

Kwetiapina	Nie badano. Można się spodziewać, że darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może spowodować śpiączkę (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Nie badano. Można się spodziewać, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) glikoproteiny P]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
Lurazydon Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Można się spodziewać, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas stosowania darunawiru jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Należy rozważyć mniejszą dawkę antagonisty receptorów beta-adrenergicznych.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Można się spodziewać, że darunawir z rytonawirem w małej dawce może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, w którym podawano kapsułki rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z propionianem flutikazonu podawanym donosowo w dawce 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnie występującego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Można się spodziewać, że flutikazon podany wziewnie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub wziewnie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu flutikazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów będzie monitorowane u pacjenta. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów, których działanie w mniejszym stopniu zależy od metabolizmu CYP3A np.

	leczniczych w osoczu może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	beklometazon podawany wziewnie lub donosowo, szczególnie podczas długotrwałej terapii.
Deksametazon (podany ogólnoustrojowo)	Nie badano. Można się spodziewać, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania deksametazonu podanego ogólnoustrojowo z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Jednoczesne podawanie bozentanu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce może zwiększać stężenia bozentanu. Można się spodziewać, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza. (indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIWWIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Można się spodziewać, że ziele dziurawca zwyczajnego zmniejszy stężenie w osoczu darunawiru i rytonawiru. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować darunawiru z rytonawirem w małej dawce i produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent obecnie przyjmuje ziele dziurawca zwyczajnego, należy przerwać jego stosowanie i jeśli to możliwe należy sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Działanie indukujące dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		

Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Można się spodziewać, że stężenia lowastatyny i symwastatyny będą znacznie podwyższone podczas jednoczesnego podawania ze darunawirem i rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Z tego powodu, jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 razy atorwastatyna C_{min} ↑ ≈ 5,5-10 razy atorwastatyna C_{max} ↑ ≈ 2 razy # darunawir z rytonawirem	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, zaleca się rozpoczęcie leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg raz na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej można stopniowo zwiększać dawkę atorwastatyny.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81%¶ prawastatyna C_{min} ND prawastatyna C_{max} ↑ 63% ¶ wzrost aż o 5 razy obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie prawastatyny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, oraz jednoczesne monitorowanie bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48%¶ rozuwastatyna C_{max} ↑ 144%¶ ¶ na podstawie opublikowanych danych z darunawirem i rytonawirem	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie rozuwastatyny z darunawirem i rytonawirem w małej dawce, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, oraz jednoczesne monitorowanie bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać narażenie na lomitapid. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #darunawir C_{max} ↔	Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w małej dawce z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te leki immunosupresyjne zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z rytonawirem w małej dawce. (hamowanie CYP3A)	Konieczne jest monitorowanie terapii lekami immunosupresyjnymi, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z rytonawirem w małej dawce i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		

Salmeterol	Nie badano. Jednoczesne podawanie salmeterolu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce może zwiększyć stężenie salmeterolu.	Nie zaleca się podawania darunawiru z rytonawirem w małej dawce i salmeterolu. Jednoczesne ich podawanie może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie ustalone indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Jednoczesne podawanie darunawiru/rytonawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednak, podczas długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu z powodu zwiększonego metabolizmu metadonu przez rytonawir. W związku z tym, zaleca się monitorowanie kliniczne, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas jednoczesnego podawania z darunawirem i rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie kliniczne objawów toksycznego działania opioidów.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia w osoczu tych leków przeciwbólowych. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir stosuje się jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	Nie badano z darunawirem i rytonawirem.	Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretynndron AUC ↓ 14% ^β noretynndron C _{min} ↓ 30% ^β noretynndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem i rytonawirem	Zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych metod zapobiegania ciąży, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen jednocześnie ze darunawirem i rytonawirem w małej dawce. Należy monitorować klinicznie pacjentki stosujące estrogen jako hormonalną terapię zastępczą po kątem objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		

Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegotu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafilem Syldenafilem Tadalafil Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji #, zaobserwowano, że narażenie ogólnoustrojowe na działanie sildenafilu było porównywalne, zarówno po podaniu pojedynczej dawki 100 mg samego sildenafilu, jak i sildenafilu w dawce 25 mg podawanego z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie awanafilem i darunawiru z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji z darunawirem i rytonawirem w małej dawce. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru i rytonawiru w małej dawce z sildenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zaleca się, aby pojedyncza dawka sildenafilu nie była większa niż 25 mg na 48 godzin, pojedyncza dawka wardenafilu nie była większa niż 2,5 mg na 72 godziny lub pojedyncza dawka tadalafilu nie była większa niż 10 mg na 72 godziny.
Tętniczne nadciśnienie płucne Syldenafila Tadalafil	Nie badano. Jednoczesne podawanie sildenafilu lub tadalafilu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego może zwiększać stężenia sildenafilu lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z sildenafilem (w tym zaburzenia widzenia, niedociśnienie tętnicze, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego jednoczesne podawanie sildenafilu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania tadalafilu i darunawiru z rytonawirem w małej dawce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży tylko, 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 zakażenia HIV, jak i możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania darunawiru.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Darunawir z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia darunawirem z rytonawirem w małej dawce zgłaszano zawroty 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 badań klinicznych (N=2613 pacjentów wcześniej leczonych, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę), u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych to biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, profil bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę, był podobny do uzyskanego u osób wcześniej leczonych i stosujących darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Były to nudności o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii darunawirem z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

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 zebrane w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<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 eozynofiliów 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) we krwi
<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	Bezsennność
Niezbyt często	Depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, nietypowe sny, koszmary senne, zmniejszony 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, tachykardia
Rzadko	Ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje (kołatanie serca)
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</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 z oddawaniem wiatrów
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<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	Toksyczne martwicze oddzielanie się 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 kończyny, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
Rzadko	Sztwywność 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 po podawaniu kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej leczonych, wysypkę, niezależnie od przyczyny, obserwowano częściej podczas stosowania darunawiru z rytonawirem i raltegrawir w porównaniu do leczenia darunawirem z rytonawirem bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez darunawiru z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki skorygowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla częstości wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego a przerwanie leczenia nie było konieczne (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza jednocześnie z produktami leczniczymi z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długotrwałą ekspozycją na produkty lecznicze 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 rozpoczęcia leczenia przeciwtretowirusowego (CART), może wystąpić reakcja zapalna na zakażenie bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); jednak czas do wystąpienia objawów jest zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów z hemofilią

Zgłaszano przypadki nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów z hemofilią otrzymujących leki przeciwtretowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocenę profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży przeprowadzono na podstawie analizy danych z 48 tygodni z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i otrzymujących wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe, którym podawano darunawir w postaci tabletek z rytonawirem w małej dawce dwa razy na dobę oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do mniej niż 6 lat i masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg (16 uczestników z masą ciała od 15 do poniżej 20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i otrzymujących wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe, które otrzymywały darunawir w

postaci zawiesiny doustnej z rytonawirem w małej dawce dwa razy na dobę oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg nie otrzymujących wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, które otrzymywały darunawir w postaci tabletek raz na dobę z rytonawirem w małej dawce oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży 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 wcześniej 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 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 pacjenci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia u ludzi po ostrym przedawkowaniu darunawiru z rytonawirem w małej dawce są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania darunawiru. Postępowanie po przedawkowaniu darunawiru polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowaniu objawów czynności życiowych oraz stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby zastosowanie dializy mogło istotnie usunąć substancję czynną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12}$ M). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol

w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości stężenia skutecznego EC₅₀ w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml).

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu spectrum izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC₅₀ w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC₅₀ są znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego, które wynosi 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 ze zmniejszoną podatnością 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 proteazy.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe (badanie TITAN i zbiorcza analiza badań POWER 1, 2 i 3 oraz badań DUET 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na darunawir z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji odpowiedzialnych za powstanie 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 pojawiło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC₅₀ darunawiru zmniejszało odpowiedź wirologiczną. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wartością wyjściową 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 darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę, u których wykazano niepowodzenie wirologiczne z odbicia, były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najbardziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia przeciwtretowirusowego, leczonych po raz pierwszy darunawirem jednocześnie z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

W tabeli poniżej przedstawiono rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań ARTEMIS, ODIN i TITAN.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298

Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, pojawiające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne)	0/43	1/60	0/42	6/28
mutacje PI				
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25
^a zgodnie z algorytmem <i>TLOVR non-VF censored</i> (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania <i>TITAN</i> (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)				
^b 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 otrzymywali wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, należy zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark, 400 mg i 800 mg, tabletki.

Skuteczność darunawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową
Dowody skuteczności darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, ale nie otrzymywali lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji, DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1 i 2* u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

Badanie **TITAN** jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) do lopinawiru/rytonawiru (400/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów zarażonych HIV-1, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, ale nie otrzymywali dotychczas lopinawiru. W obu grupach badania użyto zoptymalizowane leczenie podstawowe (*Optimised Background Regimen*, OBR) składające się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

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

TITAN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy leczeniem (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^d	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	
^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej). ^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi w % ^c Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia.			

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

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy leczenia darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę oraz darunawiru z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę u pacjentów z infekcją HIV-1 otrzymujących wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe, u których w przesiewowym badaniu genotypowania oporności nie wykazano mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz a przesiewowa wiramia HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analizę skuteczności wykazano po 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). W obu grupach badawczych stosowano optymalne leczenie podstawowe (ang. OBR, optimised background regimen) składające się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir w dawkach 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	Darunawir/rytonawir w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy leczeniem (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b

Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml) < 100 000 ≥ 100 000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1 typu B typu AE typu C inne ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR ^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi w % ^c Klady A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX ^d Różnica średnich ^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)			

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

Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe, z jedną lub więcej mutacjami (DRV-RAM) wykazującymi oporność na darunawir, lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, lub liczbą komórek CD4+ cell count < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż typu B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują darunawir podawany z rytonawirem (600/100 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 tabeli poniżej zamieszczono łącznie dane dotyczące skuteczności darunawiru po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach **POWER 1** i **POWER 2**.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wynik po 96 tygodniach		
Wyniki	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu

HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR ^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF) ^c 95% przedziały ufności.						

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

Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% pacjentów, którzy reagowali na leczenie 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 wartości referencyjnej) okazały się czynnikami na podstawie, których można było przewidzieć wyniki wirolologiczne.

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

	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24.) %, n/N	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci, którzy stosują po raz pierwszy ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24
^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na darunawir/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V) ^b Parametr krotności zmian (fold change) EC ₅₀ ^c Pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF ^d Pacjenci, którzy stosują po raz pierwszy ENF								

Dzieci młodzież

Z wynikami badań klinicznych z udziałem młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, która nie otrzymywała wcześniej terapii przeciwretrowirusowej należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark, 400 mg i 800 mg, tabletki.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg, które otrzymywały wcześniej terapię przeciwretrowirusową

Badanie **DELPHI** jest otwartym badaniem II fazy, w którym oceniano profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność darunawiru z rytonawirem w małej dawce w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i które otrzymywały wcześniej terapię przeciwretrowirusową. Pacjenci otrzymywali darunawir z rytonawirem dwa razy na dobę jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczną zdefiniowano, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję rytonawiru w postaci doustnego roztworu (np. smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w postaci kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło produkt na kapsułki w dawce 100 mg, która była wyższa niż zalecana dawka rytonawiru w przeliczeniu na masę ciała, nie obserwowano zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/rytonawir N=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR. ^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przerwali leczenie przedwcześnie, przypisuje się wartość 0.	

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów nastąpiło niepowodzenie leczenia 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 poniżej 6 lat, które otrzymywały wcześniej terapię przeciwretrowirusową

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność darunawiru z rytonawirem stosowane dwa razy na dobę jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi oceniano u 21 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do poniżej 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg, którzy otrzymywali wcześniej terapię przeciwretrowirusową, w otwartym badaniu Fazy II, **ARIEL**. Pacjenci otrzymywali schemat leczenia dwa razy na dobę w przeliczeniu na masę ciała, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg mc. dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymujących darunawir/rytonawir jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, oceniano w 48 tygodniu odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w przeliczeniu na masę ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg N=5	od 15 kg do < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)

Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR. ^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia.		

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

Ciąża i połóg

Stosowanie darunawiru z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) jednocześnie z leczeniem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) w drugim i trzecim trymestrze ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono 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 z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów z HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u pacjentów z wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów z HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej α 1-glikoproteiny (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u pacjentów z HIV-1, co zwiększa wiązanie darunawiru z AAG osocza i przez to zwiększa stężenie w osoczu.

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

Wchłanianie

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

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosiła około 37% i wzrastała do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity wpływ rytonawiru na zwiększenie właściwości farmakokinetycznych darunawiru, powoduje wzrost o około 14 razy ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności rytonawiru w małych dawkach jest niższa o 30% w porównaniu z podaniem po posiłku. Dlatego tabletki produktu leczniczego Darunawir Glenmark należy przyjmować z rytonawirem i z posiłkiem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną α 1-glikoproteina.

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) i wzrastała do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) 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. Po podaniu zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki 400/100 mg znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru z rytonawirem wykazano, 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 razy mniejszą niż darunawir w stosunku do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu dawki 400/100 mg znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru z rytonawirem, około 79,5% i 13,9% znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru wykrywa się odpowiednio w kale i w moczu. Odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone w postaci niezmienionej w kale i moczu. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji darunawiru wynosi około 15 godzin podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens samego darunawiru (150 mg) i podanego z rytonawirem w małej dawce wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru z rytonawirem dwa razy na dobę oceniano w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg, u których wcześniej stosowano leczenie przeciwretrowirusowe. Po podaniu dawki darunawiru z rytonawirem obliczonej na podstawie masy ciała, uzyskano ekspozycję na darunawir porównywalną z obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru z rytonawirem dwa razy na dobę oceniano w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 15 kg do < 20 kg, u których wcześniej stosowano leczenie przeciwretrowirusowe. Po podaniu dawki darunawiru z rytonawirem obliczonej na podstawie masy ciała, uzyskano ekspozycję na darunawir porównywalną z obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę oceniano w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, u których wcześniej nie stosowano leczenia przeciwretrowirusowego. Po podaniu darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę, uzyskano ekspozycję na darunawir porównywalną z obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę można stosować u młodzieży, u której stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* wykazującej oporność na darunawir, oraz u której wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/\text{l}$ (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę oceniano w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, u których wcześniej stosowano leczenie przeciwretrowirusowe. Po podaniu dawki darunawiru z rytonawirem obliczonej na podstawie masy ciała, uzyskano ekspozycję na darunawir porównywalną z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto, model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir jaką uzyskiwano w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie dawkowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę zależnego od masy ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego lub otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe bez mutacji

(DRV-RAM)* odpowiedzialnych za oporność na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w zależności od wieku (od 18 do 75 lat) ocenianych u pacjentów z wirusem HIV (n=12, wiek ≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Jednak, ilość dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia jest ograniczona.

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego pod względem masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów z HIV i 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 z rytonawirem (600/100 mg) dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego wzrostu nie jest znane. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Ciąża i połóg

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

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu leczenia przeciwretrowirusowego w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia $\pm$ odchylenie standardowe)	Drugi trymest ciąży (n=12)^a	Trzeci trymest ciąży (n=12)	Poród (6-12 tygodni) (n=12)
C_{max}, ng/ml	4 668 $\pm$ 1 097	5 328 $\pm$ 1 631	6 659 $\pm$ 2 364
AUC_{12h}, ng·h/ml	39 370 $\pm$ 9 597	45 880 $\pm$ 17 360	56,890 $\pm$ 26 340
C_{min}, ng/ml^b	1 922 $\pm$ 825	2 661 $\pm$ 1 269	2,851 $\pm$ 2 216
^a n=11 dla AUC _{12h}			

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu leczenia przeciwretrowirusowego w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± odchylenie standardowe)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poroż (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC_{24h} , ng·h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę w drugim trymestrze ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były o odpowiednio 28%, 26% i 26% mniejsze w porównaniu do porożu; w trzecim trymestrze ciąży, wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były o odpowiednio 18%, 16% mniejsze i 2% większe w porównaniu do porożu.

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę w drugim trymestrze ciąży, średnie indywidualne wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 33%, 31% i 30% mniejsze w porównaniu do porożu; w trzecim trymestrze ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 29%, 32% i 50% mniejsze w porównaniu do porożu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach po ekspozycji zbliżonej do ekspozycji klinicznej samego darunawiru u myszy, szczurów i psów oraz podawanego jednocześnie z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności na myszach, szczurach i psach po wielokrotnym podaniu dawek działanie lecznicze darunawiru było ograniczone. U gryzoni narządami docelowymi działania były układ krwiotwórczy, układ krępinienia, wątroba i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizację, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókien wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych po 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 po stosowaniu darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i po ekspozycji mniejszej (AUC 0,5 razy) niż po zastosowaniu dawek zalecanych u ludzi. Po zastosowaniu tych samych dawek samego darunawiru nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików ani po stosowaniu darunawiru z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż po zastosowaniu dawek zalecanych w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam, jak i z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem okresu ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru z

rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec dźwiękowy, obserwowano także zmniejszenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może być wtórny i wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po okresie karmienia mlekiem samicy nie obserwowano zaburzeń funkcji podczas stosowania darunawiru samego lub z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do 23 - 26 dnia życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. 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 po podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani po dawce 500 mg/kg (wielokrotne podawanie dawki) podawanej 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 u ludzi bariery krew-mózg oraz enzymów wątrobowych, nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w małej dawce u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania możliwego działania rakotwórczego 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 wzrostu występowania jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie u ludzi. Wielokrotne podanie dawek 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. Po zastosowaniu największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (na podstawie wielkości pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) większe w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata po ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, zaobserwowano zmiany w nerkach u myszy (nerczyca) i szczurów (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

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 30

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki „Coating (Orange-1)”:

Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki powlekane

Otoczka o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żółcień pomarańczowa (E 110), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające białą butelkę z nieprzezroczystego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz ulotkę dla pacjenta.

Dostępne wielkości opakowań:

Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Glenmark, 600 mg: 25904

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2020

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

01.08.2021