

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Stada, 400 mg, tabletki powlekane

Darunavir Stada, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Darunavir Stada, 400 mg: Każda tabletki zawiera 0,258 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Darunavir Stada, 400 mg: Jasnopomarańczowa, owalna tabletki powlekana z wytłoczonym symbolem „400” na jednej stronie i gładka na drugiej stronie, o wymiarach ok. 17,1 mm x 8,6 mm.

Darunavir Stada, 800 mg: Ciemnoczerwone, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „800” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie, o wymiarach ok. 20,2 mm x 10,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Darunavir Stada stosowany w połączeniu z kobicystatem 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 Stada tabletki o mocy 400 mg i o mocy 800 mg może być stosowany w celu zapewnienia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1 u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat o masie ciała co najmniej 40 kg, u których:

- nie stosowano dotychczas leczenia przeciwretrowirusowego (ang. antiretroviral treatment, ART) (patrz punkt 4.2).
- stosowano wcześniej leczenie ART bez mutacji związanych z opornością na darunawir (DRV-RAM), z mianem osoczym RNA HIV-1 < 100 000 kopii/ml i liczbą limfocytów CD4+ ≥ 100 komórek $\times 10^6/l$. W przypadku podjęcia decyzji o podjęciu

leczenia produktem Darunavir Stada u takich pacjentów leczonych już w przeszłości ART stosowanie produktu Darunavir Stada powinno być uzależnione od wyników badań genotypu (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV. Pacjentów należy poinformować, że po rozpoczęciu leczenia produktem Darunavir Stada nie wolno zmieniać dawkowania, sposobu podania ani przerywać leczenia bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy jako wzmacniacz farmakokinetyczny stosuje się rytonawir, czy kobicystat. Z tego względu w przypadku darunawiru mogą obowiązywać różne przeciwwskazania i zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami zależnie od tego, czy jest on wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt Darunavir Stada należy zawsze podawać doustnie w połączeniu z kobicystatem lub podawanym w małej dawce rytonawirem, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia produktem Darunavir Stada należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego kobicystat lub rytonawir. Nie zaleca się stosowania kobicystatu, jeśli lek jest dawkowany dwa razy na dobę; nie zaleca się również jego stosowania u dzieci i młodzieży.

Dorośli pacjenci, u których nie stosowano dotychczas leczenia przeciwretrowirusowego
Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę, w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę podczas posiłku. W celu podania dawki 800 mg raz na dobę, można zastosować produkt Darunavir Stada w tabletkach o mocy 400 mg lub 800 mg.

Dorośli pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe
Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir i u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $< 100\ 000$ kopii/ml a liczba limfocytów CD4+ ≥ 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat w dawce 800 mg raz na dobę z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę podczas posiłku. Aby zastosować schemat dawkowania 800 mg raz na dobę, można użyć produktu Darunavir Stada w tabletkach o mocy 400 mg i 800 mg.
- U wszystkich innych pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie ART, lub jeśli nie jest możliwe zbadanie genotypu HIV-1, zalecana dawka wynosi 600 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę podczas posiłku. Patrz charakterystyki produktów leczniczych dla darunawiru 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego
Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę, w połączeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę podczas posiłku. Nie ustalono dawki kobicystatu stosowanego razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe

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

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, bez mutacji DRV-RAM* i u których wirémia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml a liczba limfocytów CD4+ ≥ 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę podczas posiłku. W celu podania dawki 800 mg raz na dobę, można zastosować produkt Darunavir Stada w tabletkach o mocy 400 mg i 800 mg.
- U wszystkich innych pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie ART, lub jeśli nie jest możliwe zbadanie genotypu HIV-1, zalecany jest schemat dawkowania opisany w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej darunawiru w tabletkach o mocy 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg.

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

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia stosowanej raz na dobę dawki darunawiru i (lub) kobicystatu lub rytonawiru upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności jak najszybszego przyjęcia przepisanej dawki darunawiru z kobicystatem lub rytonawirem, podczas posiłku. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu. Wytyczne te podano z uwzględnieniem okresu półtrwania darunawiru w obecności kobicystatu lub rytonawiru i zachowania zalecanych około 24-godzinnych odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu w tej populacji pacjentów są ograniczone i dlatego produkt Darunavir Stada należy stosować ostrożnie u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest metabolizowany przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Childa-Pugha) czy umiarkowanym (klasa B wg skali Childa-Pugha), jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Darunavir Stada 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 oraz pogorszać jego profil bezpieczeństwa. Z tego powodu produktu Darunavir Stada nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano stosowania kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących stosowania skojarzenia darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów.

Kobicystat hamuje wydzielanie kreatyniny w kanalikach nerkowych i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i umiarkowane zmniejszenie

klirensu kreatyniny. Z tego względu wykorzystanie klirensu kreatyniny do oceny czynności wydzielniczej nerek może wprowadzać w błąd. Nie należy rozpoczynać podawania kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetycznego darunawiru u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli konieczne jest dostosowanie dawki któregośkolwiek z jednocześnie stosowanych leków, np.: emtrycytabiny, lamiwudyny, dyzoprosylu tenofowiru (jako fumaranu lub bursztynianu) lub dipiwoksyłu adefowiru, w zależności od klirensu kreatyniny.

Dodatkowe informacje na temat kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować darunawiru u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 15 kg (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Stosowanie u dzieci (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego.

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę przyjmowane razem z jedzeniem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg), u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe

U wcześniej leczonych osób bez mutacji DRV-RAM*, oraz u których wirémia HIV-1 RNA wynosi $< 100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę przyjmowane razem z jedzeniem.

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

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu u dzieci i młodzieży przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej darunawiru w postaci tabletek po 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg.

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

Ciąża i połóg

Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru z rytonawirem w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży darunawir z rytonawirem należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają ewentualne ryzyko dla płodu (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

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

Sposób podawania

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt Darunavir Stada z kobicystatem lub z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od zakończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi ze względu na spodziewane zmniejszenie stężenia w osoczu darunawiru, rytonawiru i kobicystatu oraz ryzyko utraty działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir + rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A – ryfampicyna i roślinne preparaty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Jednoczesne podawanie może spowodować zmniejszenie stężeń darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem, lecz nie rytonawirem:

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

Darunawir wzmocniony zarówno rytonawirem, jak i kobicystatem hamuje wydalanie substancji czynnych, których klirens jest w znacznym stopniu zależny od CYP3A, co skutkuje zwiększoną ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Z tego względu jest przeciwwskazane jednoczesne podawanie z takimi produktami leczniczymi, których zwiększone stężenia w osoczu powoduje ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia (dotyczy darunawiru wzmocnionego zarówno rytonawirem, jak i kobicystatem). Do tych substancji czynnych należą między innymi:

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir/grazoprewir;
- cyzapryd;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawanego pozajelitowo midazolamu przedstawiono w punkcie 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 leczenia przeciwwirusowego znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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

Darunawir 400 mg lub 800 mg należy zawsze podawać doustnie w połączeniu z podawanym w małej dawce kobicystatem lub rytonawirem, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego kobicystat lub rytonawir.

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

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem, co wskazuje na istnienie zjawiska wysycenia wiązań. Z tego względu nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych silnie związanych z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe

Nie należy stosować darunawiru w połączeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) związanych z opornością na darunawir lub u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml albo liczbą limfocytów CD4+ < 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Nie badano w tej populacji innych połączeń ze zoptymalizowanym schematem leczenia podstawowego (ang. Optimised Background Regimen, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z podtypami 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 mniejszej niż 15 kg (patrz punkty 4.2 i 5.3).

Ciąża

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące stosowania darunawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia darunawirem pacjentów w podeszłym wieku, co wiąże się ze zwiększoną częstością

występowania u nich niewydolności wątroby i chorób współistniejących lub stosowania innych rodzajów leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych skojarzenia darunawir z rytonawirem (N=3 063) u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększona aktywność transaminaz. Rzadko (< 0,1%) obserwowano wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS, ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) i zespół Stevensa-Johnsona (< 0,1%) a po wprowadzeniu darunawiru do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie darunawiru w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

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

Darunawir zawiera grupę sulfonamidową. Należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Opisywano przypadki polekowego zapalenia wątroby (np. ostrego zapalenia wątroby, cytolitycznego zapalenia wątroby) podczas stosowania darunawiru. W trakcie programu badań klinicznych oceniających połączenie darunawir z rytonawirem (N=3 063) zapalenie wątroby wystąpiło u 0,5% pacjentów stosujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe darunawirem z rytonawirem. 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 ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony tego narządu. W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją na temat stosowanych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem leczenia darunawirem w połączeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne. Należy również monitorować pacjentów w trakcie tego leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia darunawirem w połączeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem lub marskością wątroby bądź też u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz przed leczeniem.

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania darunawiru u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby, w związku z czym podawanie darunawiru pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane. 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 wymagane szczególne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem. Ponieważ darunawir i rytonawir są w znacznym stopniu związane z białkami osocza, mało prawdopodobne jest ich usunięcie z organizmu w istotnej ilości w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Z tego względu u tych pacjentów nie wymaga się zachowania szczególnych środków ostrożności czy zmiany dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano stosowania kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń dotyczących stosowania skojarzenia darunawiru z kobicystatem u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Kobicystat zmniejsza szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych. Należy to wziąć pod uwagę, gdy darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u których dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych są dostosowywane do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2 i ChPL dotycząca kobicystatu).

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

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może dojść do zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo powiązane z opanowaniem choroby oraz stylem życia. W odniesieniu do lipidów w niektórych przypadkach wykazano, że zmiany te wynikają z leczenia, natomiast w przypadku zwiększenia masy ciała nie istnieją istotne dowody potwierdzające jego związek z jakimkolwiek szczególnym leczeniem. Monitorowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi opiera się na powszechnie obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia zakażeń wirusem HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (m.in. związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez wirusa HIV i (lub) długotrwałe

narażonych na działanie leków stosowanych w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, żeby zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, z ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, która spowoduje ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Reakcje tego typu są zazwyczaj obserwowane w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykłady takiej reakcji to cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (poprzednia nazwa: *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego powinny zostać poddane ocenie i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Dodatkowo w badaniach klinicznych oceniających darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Lek wzmacniający farmakokinetykę a jednocześnie stosowane leki

Darunawir wykazuje różne profile interakcji w zależności od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem:

- Darunawir wzmacniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: z tego względu jednoczesne stosowanie darunawiru i kobicystatu z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych lub umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem i darunawiru z kobicystatem oraz lopinawiru z rytonawirem, ryfampicyny czy produktami roślinnymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru kobicystat nie wywiera działania indukującego enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem z kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Połączenie efawirenzu z darunawirem może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym (C_{min}) darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu z połączeniem darunawiru z rytonawirem, należy zastosować schemat darunawiru z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą darunawiru w postaci tabletek po 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg (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).

Produkt leczniczy Darunavir Stada, 400 mg, tabletki zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Profil interakcji darunawiru może się różnić w zależności od tego, czy jako wzmacniacz farmakokinetyczny stosuje się rytonawir, czy kobicystat. Z tego względu zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania darunawiru z innymi produktami leczniczymi mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako wzmacniacz farmakokinetyczny)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez izoenzym CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących izoenzym CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zmniejszenia stężenia tych substancji w osoczu, w tym darunawiru, a w konsekwencji do utraty działania leczniczego darunawiru oraz do możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory izoenzymu CYP3A, które są przeciwwskazane, to np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

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

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

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez izoenzym CYP3A i ich jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może prowadzić do subterapeutycznej ekspozycji osoczowej na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję izoenzymu CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: równoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem i produktów leczniczych będących silnymi induktorami izoenzymu CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie darunawiru i kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, boceprewir, flutykazon i bozentan) jest niezalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 obowiązują te same zalecenia, niezależnie od tego, czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem, czy kobicystatem (patrz akapit powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

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

Po podaniu doustnym darunawiru w pojedynczej dawce 600 mg razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę rytonawir wzmocnił ogólne działanie farmakokinetyczne polegające na około 14-krotnym zwiększeniu ekspozycji ogólnoustrojowej na darunawir. Z tego względu darunawir należy stosować wyłącznie w połączeniu z lekiem wzmacniającym 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 izoenzymów CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności izoenzymu CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez izoenzym CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, co może z kolei powodować nasilenie i przedłużenie ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez izoenzym CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i izoenzym CYP2C19 (takich jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na izoenzym CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podawanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

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

W przeciwieństwie do rytonawiru kobicystat nie indukuje izoenzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1. Dodatkowe informacje na temat kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Kilka badań interakcji (oznaczonych w poniższej tabeli symbolem #) przeprowadzono w odniesieniu do dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub podawanych według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie

produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazane kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy jako wzmacniacz farmakokinetyczny stosuje się rytonawir, czy kobicystat. Z tego względu w przypadku darunawiru mogą obowiązywać różne zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi lekami zależnie od tego, czy jest on wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem. Żadne z badań interakcji przedstawionych w tabeli nie było prowadzone z zastosowaniem darunawiru wzmocnionego kobicystatem. Obowiązują te same zalecenia, chyba że wyraźnie wskazano inaczej. Dodatkowe informacje na temat kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Interakcje między darunawirem z rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi niż przeciwretrowirusowe wymienione w tabeli poniżej (NU - nie ustalono). Kierunek strzałki w odniesieniu do każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie (\leftrightarrow), poniżej (\downarrow) lub powyżej (\uparrow) zakresu 80-125%.

W poniższej tabeli w przypadkach obowiązywania odmiennych zaleceń w odniesieniu do konkretnego wzmacniacza farmakokinetycznego, został on wskazany. Gdy obowiązują jednakowe zalecenia dotyczące darunawiru podawanego w połączeniu z małą dawką rytonawiru lub z kobicystatem, używany jest termin „wzmocniony darunawir”.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRWIRUSOWE PRZECIWKO WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	AUC dolutegrawiru \downarrow 22% C _{24h} dolutegrawiru \downarrow 38% C _{max} dolutegrawiru \downarrow 11% parametry darunawiru \leftrightarrow * * Z zastosowaniem porównań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi z innych badań klinicznych	Podawanie wzmocnionego darunawiru z dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują na to, że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Wzmocniony darunawir w połączeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	AUC dydanozyny \downarrow 9% C _{min} dydanozyny NU C _{max} dydanozyny \downarrow 16% AUC darunawiru \leftrightarrow C _{min} darunawiru \leftrightarrow C _{max} darunawiru \leftrightarrow	Podawanie wzmocnionego darunawiru z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na czczo, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed przyjęciem lub 2 godziny po

		przyjęciu, podczas posiłku, wzmocnionego darunawiru.
Tenofowiru dyzoproksyl 245 mg raz na dobę	AUC tenofowiru ↑ 22% C _{min} tenofowiru ↑ 37% C _{max} tenofowiru ↑ 24% #AUC darunawiru ↑ 21% #C _{min} darunawiru ↑ 24% #C _{max} darunawiru ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu przez MDR-1 w kanalikach nerkowych)	Jeśli wzmocniony darunawir podaje się łącznie z tenofowiru dyzoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą ogólnoustrojową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki o działaniu nefrotoksycznym. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli dawka tenofowiru dyzoproksylu jest modyfikowana w zależności do klirensu kreatyniny.
Emtrycytabina + tenofowiru alafenamid	Tenofowiru alafenamid ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z tenofowiru alafenamidem to 200 mg z 10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym darunawirem.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi eliminacji innych leków z grupy NRTI – zydowudyny, emtrycytabiny, stawudyny, lamiwudyny – które są przede wszystkim wydalane przez nerki, oraz abakawiru, w którego metabolizmie nie bierze udział izoenzym CYP450, nie powinny występować interakcje pomiędzy wzmocnionym darunawirem a innymi lekami z grupy NRTI.	Wzmocniony darunawir można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli dawka emtrycytabiny lub lamiwudyny jest modyfikowana w zależności do klirensu kreatyniny.
<i>NNRTI (nienukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	AUC efawirensu ↑ 21% C _{min} efawirensu ↑ 17% C _{max} efawirensu ↑ 15% #AUC darunawiru ↓ 13% #C _{min} darunawiru ↓ 31% #C _{max} darunawiru ↓ 15% (↑ efawirensu na skutek hamowania izoenzymu CYP3A)	Może być wskazane monitorowanie kliniczne pacjentów ze względu na toksyczny wpływ efawirensu na ośrodkowy układ nerwowy, związany ze zwiększoną ekspozycją na efawirenz w trakcie skojarzonego podawania z tym lekiem

	(↓ darunawiru na skutek indukowania izoenzymu CYP3A)	<p>darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.</p> <p>Połączenie efawirenu ze schematem darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym C_{\min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu z połączeniem darunawir z rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem w połączeniu z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	<p>AUC etrawiryny ↓ 37%</p> <p>C_{\min} etrawiryny ↓ 49%</p> <p>C_{\max} etrawiryny ↓ 32%</p> <p>AUC darunawiru ↑ 15%</p> <p>C_{\min} darunawiru ↔</p> <p>C_{\max} darunawiru ↔</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem i kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	<p>AUC newirapiny ↑ 27%</p> <p>C_{\min} newirapiny ↑ 47%</p> <p>C_{\max} newirapiny ↑ 18%</p> <p>#wartości stężenia darunawiru były zgodne z danymi historycznymi (↑ newirapiny na skutek hamowania izoenzymu CYP3A)</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i z newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem i kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	<p>AUC rylpiwiryny ↑ 130%</p> <p>C_{\min} rylpiwiryny ↑ 178%</p> <p>C_{\max} rylpiwiryny ↑ 79%</p> <p>AUC darunawiru ↔</p> <p>C_{\min} darunawiru ↓ 11%</p> <p>C_{\max} darunawiru ↔</p>	<p>Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.</p>
<i>Inhibitory proteazy wirusa HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru †</i>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	<p>AUC atazanawiru ↔</p> <p>C_{\min} atazanawiru ↑ 52%</p> <p>C_{\max} atazanawiru ↓ 11%</p> <p>#AUC darunawiru ↔</p> <p>#C_{\min} darunawiru ↔</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i z atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.</p>

	<p>[#]C_{max} darunawiru ↔</p> <p>Atazanawir: porównanie schematu atazanawir z rytonawirem w dawce 300 mg ze 100 mg raz na dobę ze schematem atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę w połączeniu z darunawirem z rytonawirem w dawce 400 mg z 100 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie schematu darunawiru z rytonawirem w dawce 400 mg z 100 mg dwa razy na dobę ze schematem darunawir z rytonawirem w dawce 400 mg z 100 mg dwa razy na dobę w połączeniu z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę.</p>	<p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w połączeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p>Indynawir 800 mg dwa razy na dobę</p>	<p>AUC indynawiru ↑ 23% C_{min} indynawiru ↑ 125% C_{max} indynawiru ↔ [#]AUC darunawiru ↑ 24% [#]C_{min} darunawiru ↑ 44% [#]C_{max} darunawiru ↑ 11%</p> <p>Indynawir: porównanie schematu indynawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg dwa razy na dobę ze schematem 800 mg indynawiru z 400 mg darunawiru i ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie schematu darunawiru z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę ze schematem darunawir z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg w połączeniu z indynawirem w dawce 800 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Jeśli darunawir w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, 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.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w połączeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p>Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę</p>	<p>[#]AUC darunawiru ↓ 26% [#]C_{min} darunawiru ↓ 42% [#]C_{max} darunawiru ↓ 17% AUC sakwinawiru ↓ 6%</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i z sakwinawirem.</p>

	<p>C_{min} sakwinawiru ↓ 18% C_{max} sakwinawiru ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie schematu sakwinawiru z rytonawirem w dawce 1000 mg ze 100 mg dwa razy na dobę ze schematem 1000 mg sakwinawiru z 400 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie schematu darunawiru z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg dwa razy na dobę ze schematem darunawiru z rytonawirem w dawce 400 mg ze 100 mg w połączeniu z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w połączeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora izoenzymu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<i>Inhibitory proteazy (PI) wirusa HIV w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
<p>Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę</p> <p>Lopinawir+rytonawir 533 mg + 133,3 mg dwa razy na dobę</p>	<p>AUC lopinawiru ↑ 9% C_{min} lopinawiru ↑ 23% C_{max} lopinawiru ↓ 2% AUC darunawiru ↓ 38%[‡] C_{min} darunawiru ↓ 51%[‡] C_{max} darunawiru ↓ 21%[‡] AUC lopinawiru ↔ C_{min} lopinawiru ↑ 13% C_{max} lopinawiru ↑ 11% AUC darunawiru ↓ 41% C_{min} darunawiru ↓ 55% C_{max} darunawiru ↓ 21% [‡] na podstawie wartości nieujednoczonych względem dawek</p>	<p>Ze względu na zmniejszenie ekspozycji (AUC) na darunawir o 40% ustalenie odpowiednich dawek tego połączenia było niemożliwe. W związku z tym jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z produktem złożonym zawierającym lopinawir+rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
ANTAGONIŚCI CCR5		
<p>Marawirok 150 mg dwa razy na dobę</p>	<p>AUC marawiroku ↑ 305% C_{min} marawiroku NU C_{max} marawiroku ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.</p>	<p>Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym darunawirem.</p>
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
<p>Alfuzosyna</p>	<p>Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>

LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP3A i dlatego może być hamowany przez wzmocniony darunawir.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym darunawirem może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu oraz obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwarrytmicznych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność i w razie możliwości monitorować stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarrytmicznych, gdy są podawane w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, chinidyny lub ranolazyny ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Chinidyna Ranolazyna		
Digoksyna 0,4 mg w pojedynczej dawce	AUC digoksyny ↑ 61% C _{min} digoksyny NU C _{max} digoksyny ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie przepisywać ją w jak najmniejszej dawce pacjentom stosującym leczenie z zastosowaniem wzmocnionego darunawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYK		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	AUC klarytromycyny ↑ 57% C _{min} klarytromycyny ↑ 174% C _{max} klarytromycyny ↑ 26% #AUC darunawiru ↓ 13% #C _{min} darunawiru ↑ 1% #C _{max} darunawiru ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.

	połączeniu z darunawirem i rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	
LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może powodować zwiększenie stężenia leków przeciwzakrzepowych co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień (hamowanie izoenzymu CYP3A i (lub) glikoproteiny P)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dabigatranem lub tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego stosowania warfaryny ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Fenobarbital i fenytoina mogą zmniejszać stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetycznego w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych leków z darunawirem i kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	AUC karbamazepiny ↑ 45% C _{min} karbamazepiny ↑ 54% C _{max} karbamazepiny ↑ 43% AUC darunawiru ↔ C _{min} darunawiru ↓ 15%	Nie zaleca się zmiany dawki darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów

	C_{max} darunawiru ↔	<p>należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że może być konieczne zmniejszenie dawki karbamazepiny o 25% – 50% w przypadku jej skojarzonego stosowania z darunawirem i rytonawirem.</p> <p>Stosowanie karbamazepiny z darunawirem w połączeniu z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
<p>Paroksetyna 20 mg raz na dobę</p> <p>Sertralina 50 mg raz na dobę</p>	<p>AUC paroksetyny ↓ 39% C_{min} paroksetyny ↓ 37% C_{max} paroksetyny ↓ 36% [#]AUC darunawiru ↔ [#]C_{min} darunawiru ↔ [#]C_{max} darunawiru ↔</p> <p>AUC sertraliny ↓ 49% C_{min} sertraliny ↓ 49% C_{max} sertraliny ↓ 44% [#]AUC darunawiru ↔ [#]C_{min} darunawiru ↑ 6% [#]C_{max} darunawiru ↔</p> <p>W przeciwieństwie do danych dotyczących darunawiru z rytonawirem stosowanie połączenia darunawiru z kobicystatem może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i/lub CYP3A).</p>	<p>Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym darunawirem, należy obserwować reakcję na leczenie przeciwdepresyjne.</p> <p>W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem zaleca się</p>

<p>Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon</p>	<p>Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwdepresyjnych może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych. [hamowanie izoenzymów CYP2D6 i (lub) CYP3A]</p>	<p>obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.</p>
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
<p>Metformina</p>	<p>Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań istnieje możliwość, że darunawir wzmocniony kobicystatem będzie zwiększać stężenie metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)</p>	<p>Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów stosujących darunawir w połączeniu z kobicystatem. (nie dotyczy darunawiru w połączeniu z rytonawirem)</p>
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
<p>Worykonazol</p>	<p>Nie badano. Rytonawir może powodować zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)</p> <p>Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z darunawirem w połączeniu z kobicystatem. (hamowanie enzymów CYP450)</p>	<p>Worykonazolu nie należy stosować w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem, chyba że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p>
<p>Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrymazol</p>	<p>Nie badano. Wzmocniony darunawir może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a posakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol może zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie izoenzymu CYP3A i (lub) P-gp)</p> <p>Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego darunawiru może spowodować</p>	<p>Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne.</p> <p>Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.</p>

	zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC24h ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	
LEKI STOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego darunawiru może zwiększyć ekspozycję na kolchicynę. [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie wzmocnionego darunawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter z lumefantryną 80 mg z 480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	AUC artemeteru ↓ 16% C _{min} artemeteru ↔ C _{max} artemeteru ↓ 18% AUC dihydroartemizyniny ↓ 18% C _{min} dihydroartemizyniny ↔ C _{max} dihydroartemizyniny ↓ 18% AUC lumefantryny ↑ 175% C _{min} lumefantryny ↑ 126% C _{max} lumefantryny ↑ 65% AUC darunawiru ↔ C _{min} darunawiru ↓ 13% C _{max} darunawiru ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i artemeteru z lumefantryną nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻENIA PRĄTKAMI		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów	Nie zaleca się skojarzonego stosowania wzmocnionego darunawiru z ryfapentyną. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

	<p>CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w połączeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby podczas stosowania ryfampicyny.</p>	
<p>Ryfabutyna 150 mg co drugą dobę</p>	<p>AUC** ryfabutyny ↑ 55% C_{min}** ryfabutyny ↑ NU C_{max}** ryfabutyny ↔ AUC darunawiru ↑ 53% C_{min} darunawiru ↑ 68% C_{max} darunawiru ↑ 39% **suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + metabolit 25-<i>O</i>-deacetylowy)</p> <p>W badaniu dotyczącym interakcji wykazano porównywalną dobową ekspozycję ogólną na ryfabutynę w przypadku leczenia samą ryfabutyną w dawce 300 mg raz na dobę oraz w przypadku stosowania jej w dawce 150 mg co drugą dobę w połączeniu z darunawirem i rytonawirem (w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę), z około 10-krotnym zwiększeniem ekspozycji dobowej na aktywny metabolit 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutynę. Co więcej, AUC sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + metabolit 25-<i>O</i>-deacetylowy) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Brakuje danych z porównania z dawką referencyjną 150 mg raz na dobę.</p>	<p>U pacjentów przyjmujących połączenie darunawiru z rytonawirem uzasadnione jest zmniejszenie dawkowania jednocześnie stosowanej ryfabutyny o 75% w stosunku do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. podawanie jej w dawce 150 mg co drugą dobę) i zintensyfikowanie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny. W przypadkach potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa należy rozważyć dalsze wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy przestrzegać obowiązujących oficjalnych zaleceń dotyczących leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa darunawiru i rytonawiru stwierdzono, że zwiększenie ekspozycji na darunawir w obecności ryfabutyny nie uzasadnia dostosowania dawkowania połączenia darunawir i rytonawir. Dane pochodzące z modeli farmakokinetycznych wskazują na to, że zmniejszenie dawki o 75% powinno również obowiązywać u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.</p>

	(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem izoenzymu CYP3A). Zaobserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnej na darunawir podczas skojarzonego stosowania darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg z ryfabutyną (w dawce 150 mg co drugą dobę).	Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z połączeniem darunawir i kobicystat.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	Może dojść do zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych podczas ich jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem, co może prowadzić do nasilenia zdarzeń niepożądanych towarzyszących zazwyczaj ich stosowaniu. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania jednego z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym darunawirem.
Ewerolimus		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i wzmocnionego darunawiru.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperydona Tiorydazyna	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. (hamowanie izoenzymu CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpstychotycznych podczas ich jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem.
Lurazydon Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z lurazydonem, pimozydem lub sertindolem jest

		przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	W razie stosowania tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną. Należy rozważyć zastosowanie zmniejszonej dawki antagonisty receptorów beta-adrenergicznych.
ANTAGONIŚCI WAPNIA		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Wzmocniony darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia antagonistów wapnia w osoczu. (hamowanie izoenzymu CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych, jeśli te leki są przyjmowane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutykazon: w badaniu klinicznym, w którym podawano kapsułki rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutykazonu w dawce 50 µg (4 razy na dobę) przez 7 dni zdrowym osobom, stężenie propionianu flutykazonu w osoczu uległo istotnemu zwiększeniu, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu uległo zmniejszeniu o około 86% (90% CI 82-89%). Flutykazon podany wziewnie powinien zadziałać jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutykazon donosowo lub wziewnie wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutykazonu na	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu flutykazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushing'a i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu podawanego wziewnie lub donosowo, szczególnie przy długotrwałej terapii.

	<p>stężenie rytonawiru w osoczu.</p> <p>Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym darunawirem, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Deksametazon może powodować zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu podawanego ogólnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone stosowanie bozentanu ze wzmocnionym darunawirem może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Bozentan może zmniejszać stężenie darunawiru i (lub) jego wzmacniacza farmakokinetycznego w osoczu. (indukcja CYP3A)	<p>Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w połączeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania bozentanu z połączeniem darunawir i kobicystat.</p>
LEKI PRZECIWIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir z grazoprewirem	Wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Stosowanie wzmocnionego darunawiru i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	<p>AUC boceprewiru ↓ 32%</p> <p>C_{min} boceprewiru ↓ 35%</p> <p>C_{max} boceprewiru ↓ 25%</p> <p>AUC darunawiru ↓ 44%</p> <p>C_{min} darunawiru ↓ 59%</p> <p>C_{max} darunawiru ↓ 36%</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z boceprewirem.
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.

	(hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	
Symeplewir	<p>AUC symeplewiru ↑ 159% C_{min} symeplewiru ↑ 358% C_{max} symeplewiru ↑ 79% AUC darunawiru ↑ 18% C_{min} darunawiru ↑ 31% C_{max} darunawiru ↔</p> <p>W tym badaniu interakcji dawka symeplewiru stosowanego jednocześnie z darunawirem i rytonawirem wynosiła 50 mg, wobec 150 mg w grupie stosującej monoterapię symeplewirem.</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z symeplewirem.
ROŚLINNE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Ziele dziurawca może zmniejszać stężenie darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetycznych w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego darunawiru jednocześnie z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wiremii. Podczas odstawiania dziurawca może dojść do zwiększenia ekspozycji na darunawir (jak również na rytonawir). Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Powinno dojść do znacznego zwiększenia stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu w przypadku ich podawania jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	Zwiększone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może powodować miopatię, w tym rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych. Z tego powodu skojarzone stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	AUC atorwastatyny ↑ 3-4 krotnie C_{min} atorwastatyny ↑ ≈5,5-10 krotnie	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki atorwastatyny 10 mg

	<p>C_{max} atorwastatyny \uparrow \approxdwukrotnie [#]darunawir z rytonawirem</p> <p>atorwastatyna AUC \uparrow 290% ^{Ω} atorwastatyna C_{max} \uparrow 319% ^{Ω}</p> <p>atorwastatyna C_{min} ND ^{Ω} ^{Ω} z darunawirem z kobicystatem 800 mg ze 150 mg</p>	<p>raz na dobę. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.</p>
Prawastatyna 40 mg w pojedynczej dawce	<p>AUC prawastatyny \uparrow 81%[¶] C_{min} prawastatyny NU C_{max} prawastatyny \uparrow 63% [¶] w ograniczonej podgrupie uczestników badania obserwowano nawet 5-krotne zwiększenie</p>	<p>Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, z jednoczesnym monitorowaniem bezpieczeństwa.</p>
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	<p>AUC rozuwastyny \uparrow 48% C_{max} rozuwastyny \uparrow 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem i rytonawirem</p> <p>rozuwastyna AUC \uparrow 93%[§] rozuwastyna C_{max} \uparrow 277%[§] rozuwastyna C_{min} ND[§] [§] z darunawirem z kobicystatem 800 mg ze 150 mg</p>	<p>Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, z jednoczesnym monitorowaniem bezpieczeństwa.</p>
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	<p>Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	<p>[#]AUC darunawiru \leftrightarrow [#]C_{min} darunawiru \leftrightarrow [#]C_{max} darunawiru \leftrightarrow</p>	<p>Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z antagonistami receptora H₂ nie wymaga dostosowania dawki.</p>
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus	<p>Nie badano. Podczas jednoczesnego podawania</p>	<p>Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie</p>

Takrolimus	wzmocnionego darunawiru dojdzie do zwiększenia ekspozycji na te leki immunosupresyjne. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	jednocześnie stosowanego leku immunosupresyjnego.
Ewerolimus		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i wzmocnionego darunawiru.
WZIEWNE LEKI BETA-AGONISTYCZNE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego darunawiru z salmeterolem. To połączenie może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych powodowanych przez salmeterol, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i tachykardii zatokowej.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne, w zakresie od 55 mg do 150 mg raz na dobę	AUC R(-) metadonu ↓ 16% C _{min} R(-) metadonu ↓ 15% C _{max} R(-) metadonu ↓ 24% Z drugiej strony, darunawir z kobicystatem może powodować zwiększenie stężenia metadonu w osoczu (patrz ChPL dotycząca kobicystatu).	W przypadku jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru z metadonem nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu. W przypadku długotrwałego podawania może być jednak konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym zaleca się obserwację kliniczną, aby w razie konieczności dostosować leczenie podtrzymujące do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina z naloksonem 8 mg z 2 mg–16 mg z 4 mg raz na dobę	AUC buprenorfiny ↓ 11% C _{min} buprenorfiny ↔ C _{max} buprenorfiny ↓ 8% AUC norbuprenorfiny ↑ 46% C _{min} norbuprenorfiny ↑ 71% C _{max} norbuprenorfiny ↑ 36% AUC naloksonu ↔ C _{min} naloksonu NU C _{max} naloksonu ↔	Nie określono znaczenia klinicznego zwiększenia parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Może nie być konieczne dostosowanie dawki buprenorfiny podczas jej jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się jednak staranne monitorowanie pod kątem objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.

	przeciwbólowych w osoczu. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę) Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg raz na dobę	drospirenon AUC ↑ 58% ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15% ^ε etynyloestradiol AUC ↓ 30% ^ε etynyloestradiol C _{min} ND ^ε etynyloestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε z darunawirem z kobicystatem AUC etynyloestradiolu ↓ 44% ^β C _{min} etynyloestradiolu ↓ 62% ^β C _{max} etynyloestradiolu ↓ 32% ^β AUC noretynndronu ↓ 14% ^β C _{min} noretynndronu ↓ 30% ^β C _{max} noretynndronu ↔ ^β ^β z darunawirem z rytonawirem	Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii. W przypadku stosowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy kontrolować czy nie występują objawy niedoboru estrogenów.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
W leczeniu zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji [#] zaobserwowano, że ekspozycja ogólnoustrojowa na syldenafil była porównywalna w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu i 25 mg syldenafilu podawanego jednocześnie z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanofilem i wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania innych inhibitorów PDE-5, stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji, ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku istnienia wskazań do stosowania wzmocnionego darunawiru jednocześnie z syldenofilem, wardenofilem lub tadalofilem zalecane jest, aby jednorazowa dawka syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	Nie badano. Jednoczesne podawanie syldenafilu lub	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu

Sildenafil Tadalafil	tadalafilu, stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ze wzmocnionym darunawirem może spowodować zwiększenie stężenia sildenafilu lub tadalafilu. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, podawanego jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z sildenafilem (m.in. zaburzeń widzenia, niedociśnienia, przedłużonej erekcji i omdlenia). Z tego względu jednoczesne podawanie sildenafilu, stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ze wzmocnionym darunawirem.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#AUC darunawiru ↔ #C _{min} darunawiru ↔ #C _{max} darunawiru ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z inhibitorami pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (pozajelitowo) Zolpidem	Nie badano. Leki uspokajające/nasenne są intensywnie metabolizowane przez izoenzym CYP3A. Ich jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Podawanie pozajelitowej postaci midazolamu jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia tej benzodiazepiny. Dane	W razie stosowania tych leków uspokajających lub nasennych jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną i należy rozważyć zmniejszenie ich dawek. Jeśli wzmocniony darunawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania

<p>Midazolam (doustnie) Triazolam</p>	<p>dotyczące jednoczesnego stosowania pozajelitowej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu.</p>	<p>oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.</p> <p>Stosowanie wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub doustnym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
---	--	--

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

† Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i z pozostałymi lekami z grupy PI HIV (np.: (fos)amprenawirem, nelfinawirem i typranawirem) u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy zasadniczo nie jest zalecana.

‡ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dysoproksylu tenofowiru w dawce 300 mg raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Według ogólnej zasady, decydując się na stosowanie leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia wirusem HIV u kobiet w ciąży, a tym samym w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko, należy wziąć pod uwagę zarówno dane pochodzące z badań na zwierzętach, jak i dane z doświadczeń klinicznych u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań dotyczących przebiegu ciąży po stosowaniu darunawiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Darunawir w połączeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować podczas ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka kobiecego. W badaniach na szczurach wykazano, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc. na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia wirusa 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

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczerom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

W trakcie badania klinicznego fazy III GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru i kobicystatu (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów) u 66,5% osób wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnia. Najczęstszymi opisywanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, wysypka i wymioty.

Dodatkowe informacje na temat kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	Zakażenie wirusem opryszczki (<i>Herpes simplex</i>)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych
<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 we krwi
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększone łaknienie, polidypsja, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, zmniejszony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	ospałość, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, senność
rzadko	omdlenia, drgawki, brak odczuwania smaku, zaburzenia rytmu faz snu
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka

rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, kołatania serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
<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, objawy dyspeptyczne, rozdęcie brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, zaburzenia czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni wargowej, 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 asparaginianowej, 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, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, pigmentacja paznokci
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowa
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	szttywność 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, dyzuria, nykturia, 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	osłabienie, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, odczucie gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów stosujących darunawir z kobicystatem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

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

W programie badań klinicznych oceniającym stosowanie raltegrawiru u wcześniej leczonych pacjentów wysypka, bez względu na jej przyczynę, była obserwowana częściej podczas stosowania schematów zawierających darunawir i rytonawir z raltegrawirem w porównaniu ze schematami zawierającymi darunawir i rytonawir bez raltegrawiru czy raltegrawir bez darunawiru i rytonawiru. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem, występowała z podobną częstością. Częstość występowania wysypki skorygowana pod względem ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiła odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), a w przypadku wysypki związanej ze stosowaniem leku wynosiła odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziły do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w połączeniu z lekami z grupy NRTI, odnotowywano zwiększenie aktywności CPK, mialgię, zapalenie mięśni i rzadko rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV lub długotrwałą ekspozycją na leki stosowane w skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

Krwawienia u pacjentów z hemofilią

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

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania darunawiru u dzieci i młodzieży została wykonana na podstawie analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech badań fazy II, obejmujących okres 48 tygodni. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C
U 236 spośród wcześniej leczonych 1968 pacjentów otrzymujących darunawir w połączeniu z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częścię mieli zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych zarówno wyjściowo, jak i w trakcie 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 personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania darunawiru podawanego w połączeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w połączeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie istnieje swoista odtrutka zalecana do stosowania w przypadku przedawkowania produktu Darunavir Stada. Postępowanie w przypadku przedawkowania darunawiru polega na

zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania podstawowych parametrów życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Te wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego od 87 μM do $> 100 \mu M$.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lata). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 substytucji aminokwasowych w genie proteazy. Zmniejszonej wrażliwości na darunawir nowych wirusów powstających w badaniu dotyczącym selekcji nie da się wyjaśnić pojawieniem się tych mutacji proteazy.

Na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących pacjentów stosujących wcześniej leczenie przeciwwirusowe (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER 1, 2 i 3* oraz badań *DUET 1 i 2*) stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi wirusologicznej na darunawir w połączeniu z rytonawirem w małej dawce, gdy w momencie rozpoczęcia badania stwierdzano obecność 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. Resistance-Associated Mutations RAM) na darunawir (VIII, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) lub gdy takie mutacje rozwijały się podczas terapii. Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC - ang. Fold Change) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, u których doszło do niepowodzenia wirologicznego z odbicia, wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków pozostawały wrażliwe na typranawir po leczeniu.

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

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

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.	TITAN Tydzień 48.	
	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę N=343	800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę N=294	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę N=296	600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym (ze wskazaniem odpowiednich genotypów wyjściowych/końcowych), u których rozwinęły się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym (ze wskazaniem odpowiednich fenotypów wyjściowych/końcowych), u których doszło do utraty wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w stosunku do stanu wyjściowego, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem TLOVR non-VF censored (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml,

z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornego wirusa HIV-1 u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu ART, otrzymujących po raz pierwszy darunawir i kobicystat raz na dobę w połączeniu z innymi lekami z grupy ART, oraz u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu ART, bez mutacji RAM związanych z opornością na darunawir, otrzymujących darunawir i kobicystat w połączeniu z innymi lekami z grupy ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV-1 jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

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

^a niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano jako: nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana RNA HIV-1 $< 1 \log_{10}$ w stosunku do stanu wyjściowego i ≥ 50 kopii/ml po 8 tygodniach; nawrót: RNA HIV-1 < 50 kopii/ml, po czym potwierdzone miano RNA HIV-1 do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie $> 1 \log_{10}$ RNA HIV-1 z nadiru; przerwanie leczenia z mianem RNA HIV-1 ≥ 400 kopii/ml podczas ostatniej wizyty

^b listy IAS-USA

^c W badaniu GS-US216-130 nie były dostępne dane na temat wyjściowego fenotypu

Oporność krzyżowa

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

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

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

Wyniki badań klinicznych

Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniu fazy I u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem

w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. W przypadku wzmocnienia kobicystatem i rytonawirem parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie równowagi stężenia były porównywalne. Dodatkowe informacje na temat kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Dorośli pacjenci

Skuteczność stosowania darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w połączeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego i stosowano wcześniej takie leczenie

Badanie GS-US-216-130 jest prowadzonym w pojedynczej grupie, otwartym badaniem fazy III oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność stosowania darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Pacjenci ci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w połączeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza schematem podstawowym zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

U zakwalifikowanych do tego badania pacjentów z zakażeniem wirusem HIV-1 stwierdzano w ramach oceny przesiewowej genotyp niewykazujący mutacji RAM związanych z opornością na darunawir i miano RNA HIV-1 ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Wyniki po 48 tygodniach</i>	Wcześniej nieleczeni darunawir z kobicystatem 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N=295	Wcześniej leczeni darunawir z kobicystatem 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N=18	Wszyscy badani darunawir z kobicystatem 800 mg ze 150 mg raz na dobę + OBR N=313
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana przekształconego logarytmicznie miana RNA HIV-1 w stosunku do stanu wyjściowego (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do stanu wyjściowego ^b	+174	+102	+170

^a Przepisania zgodne z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

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

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w połączeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego

Dowody skuteczności darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę wynikają z analiz danych obejmujących okres 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania fazy III ARTEMIS z udziałem pacjentów zakażonych

wirusem HIV-1, uprzednio nieleczonych, porównującego darunawir w połączeniu z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę z połączeniem lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg z 200 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). W obu grupach stosowano ustalony schemat podstawowy składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu w dawce 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny w dawce 200 mg raz na dobę.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analiz po 48. i 96. tygodniach badania ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Tydzień 48 ^a			Tydzień 96 ^b		
Wyniki	Darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir z rytonawirem 800 mg z 200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami i leczenia (95% CI różnicy)	Darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir z rytonawirem 800 mg z 200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowy HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowy HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą limfocytów CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą limfocytów CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby limfocytów CD4+ w stosunku do stanu wyjściowego (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane z analiz po 48 tygodniach

^b Dane z analiz po 96 tygodniach

^c Przypisania zgodne z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi w %

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

W analizie danych z 48 tygodni wykazano skuteczność nie gorszą od komparatora (co najmniej równoważną, *non inferiority*) mierzoną odpowiedzią wirologiczną na leczenie połączeniem darunawiru z rytonawirem, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z mianem osoczym RNA HIV-1 < 50 kopii/ml (na poziomie określonego z góry 12% marginesu co najmniej równoważności) zarówno w odniesieniu do populacji ITT (Intent-To-Treat), jak i OP (On Protocol). Te wyniki zostały potwierdzone w analizie danych z 96 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS. Utrzymywały się one w okresie do 192 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS.

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w połączeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów stosujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe
Badanie ODIN jest randomizowanym, otwartym badaniem fazy III porównującym schemat darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę ze schematem darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę u stosujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe pacjentów z zakażeniem wirusem HIV-1, u których przesiewowe badanie genotypowe oporności nie wykazało obecności mutacji RAM dotyczących darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), a przesiewowe miano HIV-1 RNA wynosiło > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności obejmuje 48 tygodni leczenia (patrz poniższa tabela). W obu badanych grupach stosowano optymalny schemat leczenia podstawowego (OBR) składający się z ≥ 2 leków z grupy NRTI.

ODIN			
Wyniki	Darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę + OBR N=294	Darunawir z rytonawirem 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściowym mianem RNA HIV-1 (liczba kopii/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą limfocytów CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem wirusa HIV-1			
Typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do stanu wyjściowego (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- ^a Przypisania 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 Przypisania zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna zdefiniowana jako odsetek pacjentów z mianem osoczym HIV-1 RNA < 50 kopii/ml po zastosowaniu leczenia wg schematu darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę okazała się nie gorsza (na poziomie określonego z góry 12% marginesu co najmniej równoważności) niż w przypadku leczenia wg schematu darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę, w odniesieniu do obu populacji: ITT i OP.

Nie należy stosować schematu darunawir z rytonawirem 800 mg ze 100 mg raz na dobę u pacjentów, u których stosowano wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub z mianem HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopii/ml czy liczbą limfocytów CD4+ < 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z kładami wirusa HIV-1 innymi niż B.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego

Badanie DIONE jest otwartym badaniem fazy II oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru podawanego z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego. Stosowano u nich schemat darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirologiczną określano jako zmniejszenie miana RNA HIV-1 o co najmniej $1,0 \log_{10}$ w stosunku do stanu wyjściowego.

DIONE	
<i>Wyniki po 48 tygodniach</i>	Darunawir z rytonawirem N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
zmiana procentowa CD4+ w stosunku do stanu wyjściowego	14
średnia zmiana liczby limfocytów CD4+ w stosunku do stanu wyjściowego ^b	221
zmniejszenie wirerii w osoczu o $\geq 1,0 \log_{10}$ w stosunku do stanu wyjściowego	100%

- ^a Przypisania zgodne z algorytmem TLOVR
^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przegrali leczenie, jest przypisana zmiana równa 0.

Dodatkowe wyniki badań klinicznych w odniesieniu do pacjentów stosujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej darunawiru w tabletkach po 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg.

Ciąża i połóg

Darunawir z rytonawirem (w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg ze

100 mg raz na dobę) w połączeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym obejmującym 36 kobiety w ciąży (po 18 w każdej grupie), podczas drugiego i trzeciego trymestru i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. W grupie 31 kobiet stosujących leczenie przeciwwretrowirusowe aż do porodu nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko. Nie stwierdzono żadnych nowych, istotnych klinicznie, potencjalnych zagrożeń bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru z rytonawirem u dorosłych zakażonych wirusem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w połączeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1. Stwierdzono większą ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 niż u zdrowych ochotników. Tę zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. α_1 -acid glycoprotein, AAG) u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, co powoduje zwiększenie stopnia związania leku z AAG osocza i przez to prowadzi do jego większego stężenia w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Kobicystat i rytonawir hamują izoenzym CYP3A, zwiększając przez to znacznie stężenie darunawiru w osoczu. Informacje na temat właściwości farmakokinetycznych kobicystatu można znaleźć w dotyczącej go charakterystyce produktu leczniczego.

Wchłanianie

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

Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i zwiększa się do około 82% w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Ogólny efekt wzmocnienia parametrów farmakokinetycznych darunawiru przez rytonawir przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w połączeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Z tego względu tabletki darunawiru powinny być przyjmowane z kobicystatem lub rytonawirem podczas posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir wiąże się z białkami osocza w około 95%. Wiąże się on w osoczu głównie z kwaśną glikoproteina α_1 .

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia \pm SD) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia \pm SD) 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 procesach oksydacji. Lek jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobowy układ CYP, w tym prawie wyłącznie przez izoenzym

CYP3A4. W badaniu z podaniem zdrowym ochotnikom darunawiru znakowanego izotopem węgla ^{14}C w połączeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki 400 mg ze 100 mg wykazano, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodzi z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność wobec szczepu dzikiego wirusa HIV co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir.

Eliminacja

Po podaniu dawki 400 mg ze 100 mg darunawiru znakowanego izotopem węgla ^{14}C w połączeniu z rytonawirem, w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci z moczem i z kałem jest wydalane odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin podczas stosowania w połączeniu z rytonawirem. Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego pojedynczo (150 mg) i w połączeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych podczas stosowania darunawiru w połączeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg, poddawanych wcześniej leczeniu przeciwwretrowirusowemu, wykazano, że podane dawki darunawiru z rytonawirem ustalone w przeliczeniu na masę ciała pacjenta wiążą się z ekspozycją na darunawir porównywalną z ekspozycją obserwowaną u dorosłych pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych podczas stosowania darunawiru w połączeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 15 kg do < 20 kg, poddawanych wcześniej leczeniu przeciwwretrowirusowemu, wykazano, że podane dawki darunawiru z rytonawirem ustalone w przeliczeniu na masę ciała pacjenta wiążą się z ekspozycją na darunawir porównywalną z dostępnością biologiczną obserwowaną u dorosłych pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Na podstawie danych farmakokinetycznych dotyczących darunawiru stosowanego w połączeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwwretrowirusowemu, wykazano, że podawanie schematu darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę prowadzi do ekspozycji na darunawir porównywalnej z uzyskiwaną u dorosłych pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę. W związku z powyższym to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u leczonych wcześniej młodocianych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, mianem HIV-1 RNA < 100 000 kopii/ml i liczbą limfocytów CD4+ ≥ 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych podczas stosowania darunawiru w połączeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, o masie ciała od 14 kg do < 20 kg, poddawanych wcześniej leczeniu przeciwwretrowirusowemu, wykazano, że podane dawki darunawiru z rytonawirem ustalone w przeliczeniu na masę ciała pacjenta wiążą się z ekspozycją na darunawir porównywalną z dostępnością biologiczną obserwowaną u dorosłych pacjentów otrzymujących darunawir

z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto modelowanie farmakokinetyczne i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir zgodne ze stwierdzonymi w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie schematów dawkowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę w dawkach zależnych od masy ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu lub poddawanych wcześniej takiemu leczeniu, bez mutacji DRV-RAM*, z mianem osoczym HIV-1 RNA < 100 000 kopii/ml i liczbą limfocytów CD4+ \geq 100 komórek $\times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu z mężczyznami. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania bilansu masy ciała z zastosowaniem darunawiru znakowanego węglem ^{14}C w połączeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, w analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych wirusem HIV z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek połączenia darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Childa-Pugha, n=8) i z umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne z obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Childa-Pugha) oraz 100% (klasa B wg skali Childa-Pugha). Znaczenie kliniczne tych zwiększeń nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. 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 podczas przyjmowania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę i darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w ramach schematu leczenia przeciwretrowirusowego była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże parametry farmakokinetyczne niezwiązanego (tj. czynnego) darunawiru były w mniejszym stopniu zmniejszone w trakcie ciąży niż podczas połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w trakcie ciąży w porównaniu z połogiem.

Wyniki analiz farmakokinetyki całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę w ramach schematu leczenia przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Położ (6-12 tygodni) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=10 dla AUC_{12h}

Wyniki analiz farmakokinetyki całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru z rytonawirem w dawce 800 mg ze 100 mg raz na dobę w ramach schematu leczenia przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Położ (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir z rytonawirem w dawce 600 mg ze 100 mg dwa razy na dobę podczas drugiego trymestru ciąży średnie wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 28%, 26% i 26% mniejsze w porównaniu z wartościami oznaczanymi u tych samych kobiet w trakcie położu; podczas trzeciego trymestru ciąży wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 18% i 16% mniejsze i 2% większe w porównaniu z położem.

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

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

Wyniki analiz farmakokinetyki całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru z kobicystatem w dawce 800 mg ze 150 mg raz na dobę w ramach schematu leczenia przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w położu			
---	--	--	--

Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Połów (6-12 tygodni) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach z maksymalną ekspozycją odpowiadającą ekspozycji klinicznej, z samym darunawirem na myszach, szczurach i psach oraz z darunawirem w połączeniu z rytonawirem na szczurach i psach.

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i psów stwierdzono jedynie ograniczone skutki leczenia darunawirem. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia krwi, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (rozrost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (rozrost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w połączeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego zwiększenia zmian parametrów krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz do zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych i nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji odpowiadającej ekspozycji klinicznej po stosowaniu zalecanych dawek.

W badaniu przeprowadzonym na szczurach dochodziło do zmniejszenia liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków, gdy obserwowano działanie toksyczne leku na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg mc. na dobę przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Podczas stosowania dawek do tego samego maksymalnego poziomu nie obserwowano działania teratogenne samego darunawiru u szczurów i królików oraz darunawiru w połączeniu z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed i pourodzeniowego szczurów darunawir stosowany sam i w połączeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed odsadzeniem od matki oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Podawanie darunawiru w połączeniu z rytonawirem powodowało zmniejszenie liczby potomstwa z reakcją na nagły dźwięk w 15 dniu karmienia oraz ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Darunawir stosowany pojedynczo lub w połączeniu z rytonawirem nie powodował zaburzeń po odsadzeniu od matki. U niektórych osobników spośród młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23-26 dni obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami. Ekspozycja na lek w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5. a 11. dniem życia była znacznie wyższa niż u dorosłych

szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg mc. Po 23. dniu życia ekspozycja była porównywalna z obserwowaną u dorosłych szczurów. Zwiększona ekspozycja wynikała prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów podawania darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg mc. (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg mc. (dawki wielokrotne) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono, 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 mc. u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg mc. u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia zachorowalności na jakiegokolwiek nowotwory łagodne lub złośliwe u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększoną eliminację hormonów tarczycy, co jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Podczas stosowania największych badanych dawek ekspozycje ogólnoustrojowe na darunawir (na podstawie pola pod krzywą przebiegu stężenia w czasie – AUC) były mniejsze od ekspozycji obserwowanych u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej 0,4 i 0,7-krotnie (u myszy) oraz 0,7 i 1-krotnie (u szczurów).

Po podawaniu darunawiru przez 2 lata z ekspozycją równą lub niższą od uzyskiwanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vitro* i *in vivo* obejmujących również test rewersji mutacji u bakterii (test Ames), badania aberracji chromosomalnych limfocytów ludzkich oraz test mikrojądrowy *in vivo* u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Darunavir Stada, 400 mg, tabletki powlekane:

Otoczka Opadry II Orange 85F530077 o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Darunavir Stada, 800 mg, tabletki powlekane:
Otoczka Opadry II Brown 85F565101 o składzie:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Darunavir Stada, 400 mg:

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek, w tekturowym pudełku.

Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym po 30, 35, 70 lub 90 tabletek.

Darunavir Stada, 800 mg:

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 tabletek, i opakowanie zbiorcze zawierające 90 tabletek (3 opakowania po 30 sztuk).

Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym po 35, 60 lub 70 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Stada, 400 mg: 24107

Darunavir Stada, 800 mg: 24109

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.04.2019