

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Darunavir Mylan 400 mg tabletki powlekane  
Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 19,2 mm x 9,6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV4” po drugiej stronie.

### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 21,2 mm na 10,6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „M” po jednej stronie i „DV8” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

Darunawir stosowany w skojarzeniu z kobicystatem jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała co najmniej 40 kilogramów) (patrz punkt 4.2).

Darunavir Mylan 400 mg i 800 mg tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg które:

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### Dawkowanie

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

#### *Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej*

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę, przyjmowane podczas posiłku. Tabletki Darunavir Mylan 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.

#### *Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej*

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)\* towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem. Tabletki Darunavir Mylan o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych Darunavir Mylan 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 darunawiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.*

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przyjmowane razem z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem w dawce 150 mg

przyjmowane razem z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lub starszych). W schemacie podawania 800 mg raz na dobę można wykorzystać tabletki produktu Darunavir Mylan 400 mg i 800 mg. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

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

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

Zalecane schematy dawkowania są następujące:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji (DRVAM)\* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi  $<100\,000$  kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi  $\geq 100 \times 10^6/l$  (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z jedzeniem lub 800 mg raz na dobę razem z kobicystatem w dawce 150 mg przyjmowane razem z jedzeniem (u młodzieży w wieku 12 lat lub starszych). Tabletki darunawiru o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania razem z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat dawkowania opisują Charakterystyki Produktów Leczniczych Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg, tabletki.

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

#### *Pominięcie dawki*

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

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

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu Darunavir Mylan z rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie ponad 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki produktu Darunavir Mylan z rytonawirem do następnego zaplanowanego terminu.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas

stosowania darunawiru u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku.

Z tego powodu darunawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować darunawiru u dzieci:

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

Nie należy stosować darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem u dzieci w wieku od 3 do 11 lat o masie ciała poniżej 40 kg, bowiem nie określono dawki kobicystatu do stosowania u takich dzieci (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Tabletki produktu Darunavir Mylan o mocy 400 mg i 800 mg nie nadają się do stosowania w tej populacji pacjentów. Dostępne są inne postacie produktu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg tabletki.

#### *Ciąża i połóg*

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii darunawirem/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 poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt Darunavir Mylan z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem jak i kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A ryfampicyna i preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Przy jednoczesnym podaniu oczekuje się zmniejszenia stężeń darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem lecz nie rytonawirem:

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

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

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

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

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

Darunawir 400 mg lub 800 mg należy stosować zawsze doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane. Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$ . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną  $\alpha_1$  (patrz punkt 4.5).

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

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

##### Dzieci i młodzież

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

##### Ciąża

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

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Ciężkie reakcje skórne

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

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

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

### Hepatotoksyczność

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

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

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

## Pacjenci z chorobami współistniejącymi

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

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

### *Pacjenci z hemofilią*

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

### *Masa ciała i parametry metaboliczne*

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

## Martwica kości

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



porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

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

### Interakcje z produktami leczniczymi

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

### *Leki stosowane do wzmocnienia farmakokinetyki a jednocześnie stosowane leki*

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

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i silnych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A jest niezalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu z lopinawirem/rytonawirem, ryfamipicyną czy produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie wywiera indukujących działań na enzymy czy białka transportowe (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem/kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. W tych przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego leku.

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym  $C_{min}$  darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z darunawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Informacje dotyczące produktu Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz punkt 4.5).

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

#### Darunavir Mylan zawiera sól

W jednej dawce produktu leczniczego Darunavir Mylan 400 mg i 800 mg tabletki powlekane, znajduje się mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza że produkt w zasadzie: jest wolny od sodu”.

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

Darunawir ma różne profile interakcji w zależności czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dla jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy również zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

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

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia tych związków, prowadząc w konsekwencji do utraty działania leczniczego oraz możliwości rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A które są przeciwwskazane to np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

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

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

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A i jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może skutkować subterapeutyczną ekspozycją na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. dziurawiec zwyczajny, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie darunawiru /kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, flutikazon i bozentan) jest niezalecane (patrz tabela interakcji poniżej).

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru z lekami, których aktywne metabolity tworzą CYP3A może skutkować zmniejszeniem stężenia tych aktywnych metabolitów w osoczu, potencjalnie prowadząc do utraty ich działania leczniczego (patrz tabela interakcji poniżej).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. 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). Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

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

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

#### Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem są podobne do zaleceń dla darunawiru wzmocnionego

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

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

## Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

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

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

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

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

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWI WIRUSOWI HIV</b>		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegrawir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunawir* ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie produktu darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b><i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i></b>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C <sub>min</sub> ND dydanozyna C <sub>max</sub> ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↔ darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Dyzoprosyl tenofowiru 245 mg raz na dobę <sup>‡</sup>	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofowir C <sub>max</sub> ↑ 24% # <sup>d</sup> arunawir AUC ↑ 21% # <sup>d</sup> arunawir C <sub>min</sub> ↑ 24% # <sup>d</sup> arunawir C <sub>max</sub> ↑ 16% ( ↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z dyzoprosylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układuową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.  Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Jeśli wartość klirensu kreatynina jest wykorzystywana w celu dostosowania dawki dyzoprosylu tenofowiru: patrz punkt 4.4.
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	alafenamidu tenofowiru ↔ tenofowiru ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny w skojarzeniu z alafenamidem tenofowiru wynosi 200/10 mg raz na dobę w przypadku stosowania łącznie ze wzmocnionym darunawirem.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.  Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem powoduje zmniejszenie klirensu kreatyniny. Jeśli wartość klirensu kreatynina jest wykorzystywana w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny: patrz punkt 4.4.

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b><i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i></b>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efawirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunawir C <sub>max</sub> ↓ 15% ( ↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) ( ↓ darunawir na skutek hamowania CYP3A)	<p>Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.</p> <p>Skojarzenie efawirenz ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C<sub>min</sub> darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C <sub>min</sub> ↓ 49% etrawiryna C <sub>max</sub> ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C <sub>min</sub> ↔ darunawir C <sub>max</sub> ↔	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce <b>200 mg dwa razy na dobę</b> nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% newirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi ( ↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C <sub>min</sub> ↑ 178% rylpiwiryna C <sub>max</sub> ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 11%	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.</p>

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	darunawir $C_{max}$ ↔	
<b><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i></b> <sup>†</sup>		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	<p>atazanawir AUC ↔  atazanawir <math>C_{min}</math> ↑ 52%  atazanawir <math>C_{max}</math> ↓ 11%  #darunawir AUC ↔  #darunawir <math>C_{min}</math> ↔  #darunawir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę.  Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.</p>	<p>Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	<p>indynawir AUC ↑ 23%  indynawir <math>C_{min}</math> ↑ 125%  indynawir <math>C_{max}</math> ↔  #darunawir AUC ↑ 24%  #darunawir <math>C_{min}</math> ↑ 44%  #darunawir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indynawir: porównanie indynawiru/rytonawiru 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem 800/400/100 mg dwa razy na dobę.  Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Sakwinawir 1,000 mg dwa razy na dobę	<p>#darunawir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunawir C<sub>min</sub> ↓ 42%</p> <p>#darunawir C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>sakwinawir AUC ↓ 6%</p> <p>sakwinawir C<sub>min</sub> ↓ 18%</p> <p>sakwinawir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie sakwinawiru/rytonawiru 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem 1000/400/100 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru podawanego razem z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych z wykorzystaniem inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<b><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru<sup>†</sup></i></b>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	<p>lopinawir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinawir C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>lopinawir C<sub>max</sub> ↓ 2%</p> <p>darunawir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup></p> <p>darunawir C<sub>min</sub> ↓ 51%<sup>‡</sup></p> <p>darunawir C<sub>max</sub> ↓ 21%<sup>‡</sup></p>	<p>Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i lopinawirem/rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	<p>lopinawir AUC ↔</p> <p>lopinawir C<sub>min</sub> ↑ 13%</p> <p>lopinawir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>darunawir AUC ↓ 41%</p> <p>darunawir C<sub>min</sub> ↓ 55%</p> <p>darunawir C<sub>max</sub> ↓ 21%</p> <p><sup>‡</sup> w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek</p>	
<b>ANTAGONIŚCI CCR5</b>		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	<p>marawirok AUC ↑ 305%</p> <p>marawirok C<sub>min</sub> ND</p> <p>marawirok C<sub>max</sub> ↑ 129%</p> <p>Stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.</p>	<p>Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.</p>
<b>ANTAGONISTA RECEPTORÓW α1-ADRENERGICZNYCH</b>		
Alfuzosyna	<p>Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir powoduje zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<b>PRODUKTY LECZNICZE ZNIECZULAJĄCE</b>		



<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
<b>LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE</b>		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon  Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwarytmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce.  Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C <sub>min</sub> ND digoksyna C <sub>max</sub> ↑ 29% ( ↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny- P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C <sub>min</sub> ↑ 174% klarytromycyna C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunawir C <sub>max</sub> ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem. ( ↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny-P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę z darunawirem w skojarzeniu małą dawką rytonawiru.  W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/ INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK</b>		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych. (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego darunawiru z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	<p>eteksylan dabigatranu (150 mg): darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej: dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę: dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce: dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę: dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez P-gp, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z darunawirem/rytonawirem.</p> <p>Darunawir/kobicystat: Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC, transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z darunawirem/kobicystatem.</p>
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem.</p> <p>Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie</p>

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	darunawirem może zmniejszyć stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć działanie przeciwplatek klopidogrelu.	wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru (indukcja enzymów CYP450).	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.  Stosowanie tych produktów leczniczych z darunawirem/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunawir C <sub>max</sub> ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem/rytonawirem.  Stosowanie karbamazepiny z darunawirem podawanym wraz z kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
<b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWDEPRESYJNE</b>		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę  Sertralina 50 mg raz na dobę  Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	<p>paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C<sub>min</sub> ↓ 37% paroksetyna C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C<sub>min</sub> ↔ #darunawir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>sertralina AUC ↓ 49% sertralina C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C<sub>max</sub> ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C<sub>min</sub> ↓ 6% #darunawir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>W przeciwieństwie do przedstawionych danych dotyczących darunawiru/rytonawiru schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)</p> <p>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)</p>	<p>Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce, zaleca się dobierane dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.</p> <p>W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.</p>
<b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKO CUKRZYCY</b>		
Metformina	Nie badano. Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir podawany wraz z kobicystatem powoduje zwiększenie stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE1).	W przypadku pacjentów przyjmujących darunawir razem z kobicystatem zaleca się uważną obserwację pacjenta oraz dostosowanie dawki metforminy. (Nie dotyczy stosowania darunawiru razem z rytonawirem).
<b>LEKI PRZECIWWYMIOTNE</b>		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
<b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba,

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	osoczu. (Indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)  Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru wraz z kobicystatem i worykonazolu może nastąpić wzrost lub zmniejszenie stężeń worykonazolu. (hamowanie enzymów CYP450)	że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ 868% ketokonazol C <sub>max</sub> ↑ 111% #darunawir AUC ↑ 42% #darunawir C <sub>min</sub> ↑ 73% #darunawir C <sub>max</sub> ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol  Klotrymazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)  Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
<b>LEKI PRZECIWDNBIE MOCZANOWEJ</b>		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P-gp).	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWMALARYCZNE</b>		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C <sub>min</sub> ↔	Skojarzone podawanie darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie, wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	dihydroartemizynina $C_{max}$ ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna $C_{min}$ ↑ 126% lumefantryna $C_{max}$ ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir $C_{min}$ ↓ 13% darunawir $C_{max}$ ↔	jednoczesnego stosowania tych produktów.
<b>LEKI PRZECIWGRUŹLICZE</b>		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny.  Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna $C_{min}$ ** ↑ ND ryfabutyna $C_{max}$ ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir $C_{min}$ ↑ 68% darunawir $C_{max}$ ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetylo-metabolit)  Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie.  W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawir/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	<p>ryfabutyne (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy <math>C_{max}</math> było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej.</p> <p>(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanego z 100 mg rytonawiru i ryfabutyne (150 mg jeden raz co drugą dobę).</p>	<p>również u pacjentów otrzymujących ryfabutyne w dawkach innych niż 300 mg/dobę.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru wraz z kobicystatem i ryfabutyne</p>
<b>PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWNOWOTWOROWE</b>		
<p>Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna</p> <p>Ewerolimus Irynotekan</p>	<p>Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (Hamowanie CYP3A)</p>	<p>Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru , co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.</p>
<b>LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYCZNE</b>		
<p>Kwetiapina</p>	<p>Oczekuje się zwiększenia stężeń leków przeciwpsychotycznych /neuroleptyków z powodu hamowania CYP3A przez darunawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki.</p>
<p>Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna</p> <p>Lurazydon</p>	<p>Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)</p>	<p>Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru</p>

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH</b>		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów betaadrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów betaadrenergicznych, i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
<b>ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH</b>		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub CYP2D6))	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.



<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>KORTYKOSTEROIDY</b>		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	<p>Flutykazon: W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutykazon podany wziewnie zadziała jeszcze silniej.</p> <p>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 flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.</p> <p>Inne kortykosteroidy: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W trakcie jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem i małą dawką rytonawiru może wzrosnąć stężenie tych produktów leczniczych w osoczu, przez co może się zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	<p>Jednoczesne przyjmowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A może zwiększać ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga oraz hamowania czynności nadnerczy.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko. W takim przypadku pacjenta należy obserwować pod kątem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu, szczególnie w przypadku długotrwałego przyjmowania.</p>
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (Indukcja CYP3A).	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH</b>		
Bozentan	<p>Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.</p> <p>Należy się spodziewać, że bozentan powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu darunawiru i (lub) leku wzmacniającego jego właściwości farmakokinetyczne. (indukcja CYP3A)</p>	<p>Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru podawanego z kobicystatem i bozentanu.</p>

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
<b>LEKI PRZECIWIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU</b>		
<b><i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i></b>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony darunawir może powodować zwiększenie ekspozycji na grazoprewir. (hamowanie CYP3A oraz OATP1B)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
<b>ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE</b>		
Ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować Darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A</b>		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznieprążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krotnie # darunawir z rytonawirem	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny.. Stopniowe

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	atorwastatyna AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorwastatyna C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorwastatyna C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> prawastatyna C <sub>min</sub> ND prawastatyna C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> aż 5-krotny wzrost obserwowany był <sup>¶</sup> w ograniczonej grupie uczestników badania.	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% <sup>‡</sup> rozuwastatyna C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>‡</sup> <sup>‡</sup> na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem  rozuwastatyna AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rozuwastatyna C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rozuwastatyna C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
<b>INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid. (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2</b>		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	<sup>#</sup> darunawir AUC ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H2 nie wymaga dostosowania dawki.
<b>PRODUKTY LECZNICZE IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus  Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru (hamowanie CYP3A).	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy, stosuje się je jednocześnie.  Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
<b>AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE</b>		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może	Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
	spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
<b>NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW</b>		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Na zasadzie przeciwieństwa schemat darunawir/kobicystat może powodować zwiększenie stężenia metadonu w osoczu (patrz: ChPL dla kobicystatu).	Skojarzone podawanie darunawiru/rytonawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg-16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z darunawirem/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
<b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY</b>		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> etynyloestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> etynyloestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etynyloestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> z darunawirem z kobicystatem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Darunavir Mylan z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron	etynyloestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etynyloestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup>	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol $C_{max}$ ↓ 32% <sup>β</sup> noretyndron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretyndron $C_{min}$ ↓ 30% <sup>β</sup> noretyndron $C_{max}$ ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> z darunawirem z rytonawirem	stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO</b>		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji <sup>#</sup> , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i darunawirem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
		Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
<b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>		
Omeprazol 20 mg raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C <sub>min</sub> ↔ #darunawir C <sub>max</sub> ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
<b>LEKI SEDATYWNE/NASENNE</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (pozajelitowo) Zolpidem	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków.  Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i triazolamem jest przeciwwskazane.  Jeśli darunawir z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
Midazolam (doustnie) Triazolam		Stosowanie wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub midazolamem podawanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI</b>		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
<b>LEKI UROLOGICZNE</b>		

<b>INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI</b>		
<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania</b>
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny

- # Przeprowadzono badania z zastosowaniem darunawiru w dawce niższej niż zalecana albo w różnych schematach dawkowania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie”).
- † Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy HIV PI (np.: (fos)amprenawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.
- ‡ Przeprowadzono badanie z zastosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru podawanym w dawce 300 mg raz na dobę.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii darunawirem z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Darunawir w skojarzeniu rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

##### Karmienie piersią

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

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

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

##### Płodność

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

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Informacje dotyczące kobicystatu patrz ChPL kobicystatu.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

*Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.*



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna, brak apetytu, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsennność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyńniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przłykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztynność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa <sup>§</sup>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

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

#### *Działania niepożądane obserwowane u dorosłych stosujących darunawir/kobicystat*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	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, niestrawność, 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 Stevens-Johnson'a*
nieznana	martwica toksyczno-rozplywana naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
rzadko	nefropatia kryształowa*§
<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/kobicystatu lecz stwierdzono podczas leczenia darunawirem/rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem/kobicystatem.

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Wysypka*

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

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

#### *Parametry metaboliczne*

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

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe*

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

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

#### *Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej*

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

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

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

#### Inne szczególne grupy pacjentów

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

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność

wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego  $EC_{50}$  w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml).

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC<sub>50</sub> w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM.

Wartości EC<sub>50</sub> plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM.

### Oporność

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

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

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Krotnie Change*) EC<sub>50</sub> darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

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

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

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

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje <sup>b</sup> w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje P	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

Niewielkie odsetki przypadków rozwoju lekoopornych wirusów HIV-1 obserwowano wśród pacjentów wcześniej niepoddawanych terapii przeciwretrowirusowej otrzymujących po raz pierwszy darunawir/kobicystat raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz u pacjentów wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji typu RAM związanych z darunawirem otrzymujących darunawir/kobicystat w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W poniższej tabeli przedstawiono rozwój mutacji związanych z proteazą HIV-1 oraz oporności na leki z grupy PI w odniesieniu do przypadków niepowodzeń wirologicznych w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

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



indynawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
sakwinawir	0/8	0/7
typranawir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Niepowodzenia wirusologiczne definiowano jako: bez wcześniejszej supresji; potwierdzone zmniejszenie ilości HIV-1 RNA <1 log<sub>10</sub> w stosunku do punktu wyjścia oraz ≥ 50 kopii/ml w 8. tygodniu; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, a następnie stwierdzona ilość HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub stwierdzony wzrost ilości HIV-1 RNA >1 log<sub>10</sub> w stosunku do najniższej wartości (nadir); przerwanie leczenia przy ilości HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml stwierdzonej podczas ostatniej wizyty.

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

<sup>c</sup> W badaniu GS-US216-130 nie była dostępna informacja na temat wyjściowego fenotypu.

### Oporność krzyżowa

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

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

### Wyniki badań klinicznych

Wpływ kobicystatu wzmacniająca właściwości farmakokinetyczne darunawiru oceniano w badaniu fazy I u zdrowych uczestników, którym podawano darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym po wzmocnieniu kobicystatem i rytonawirem były porównywalne. Dalsze informacje dotyczące kobicystatu: patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

### Pacjenci dorośli

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

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

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

	Badanie GS-US-216-130		
Wyniki w 48. tygodniu	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=18	Wszyscy pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N=313

HIV-1 RNA <50 kopii/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Średnia zmiana HIV-1 RNA log w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej <sup>b</sup>	+174	+102	+170

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

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

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

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

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

Badanie <i>ARTEMIS</i>						
Wyniki	48. tydzień <sup>a</sup>			96. tydzień <sup>b</sup>		
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnice w leczeniu (95% CI dla różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI dla różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml <sup>c</sup> Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Z wyjściową wiremią HIV- RNA <100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Z wyjściową wiremią HIV- RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ <200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>

Badanie <i>ARTEMIS</i>						
Wyniki	48. tydzień <sup>a</sup>			96. tydzień <sup>b</sup>		
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnice w leczeniu (95% CI dla różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy schematami leczenia (95% CI dla różnicy)
Mediana zmiany liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Dane na podstawie analiz po 48 tygodniach

<sup>b</sup> Dane na podstawie analiz po 96 tygodniach

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

<sup>d</sup> Na podstawie aproksymacji normalnej różnicy procentowej (%) odpowiedzi

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

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

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

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

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR N=294	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup> Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100,000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą			

komórek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5d (-25; 16)

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

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

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

<sup>d</sup> Różnica średnich

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

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

Nie należy stosować terapii darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10<sup>6</sup>/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

### Dzieci i młodzież

*Wcześniej niepoddawana terapii przeciwretrowirusowej młodzież w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg*

**DIONE** to otwarte badanie fazy II mające na celu ocenę farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności darunawiru z małą dawką rytonawiru u 12 wcześniej niepoddawanych terapii przeciwretrowirusowej pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg. Pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirologiczna została zdefiniowana jako spadek wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log<sub>10</sub> w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie <i>DIONE</i>	
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/rytonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej	14
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej <sup>b</sup>	221

≥ Zmniejszenie wirerii w osoczu (1,0 log <sub>10</sub> ) w stosunku do wartości początkowej	100%
---	------

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

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

W otwartym badaniu II/III fazy (GS-US-216-0128) oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania oraz farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg i kobicystatu w dawce 150 mg (podawanych w oddzielnych tabletkach) oraz co najmniej 2 NRTI u 7 zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej nastolatków z supresją wirusologiczną o masie ciała co najmniej 40 kg. Pacjenci przyjmowali stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego (przez co najmniej 3 miesiące), składający się z darunawiru podawanego z rytonawirem w skojarzeniu z 2 NRTI. Następnie zmieniono rytonawir na kobicystat w dawce 150 mg raz na dobę i kontynuowano leczenie darunawirem (N=7) oraz 2 NRTI.

<b>Wyniki wirusologiczne u otrzymujących wcześniej terapię ART nastolatków z supresją wirusologiczną w 48. tygodniu</b>	
GS-US-216-0128	
Wyniki w 48. tygodniu	Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTI (N=7)
RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w analizie FDA typu Snapshot	85,7% (6)
Zmiana mediany odsetka CD4+ wobec wartości wyjściowej <sup>a</sup>	-6,1%
Zmiana mediany liczby komórek CD4+ wobec wartości wyjściowej <sup>a</sup>	-342 komórek/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Bez imputacji (dane zaobserwowane).

Dodatkowe wyniki badań klinicznych z udziałem wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej dorosłych oraz dzieci i młodzieży są zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Darunavir Mylan 75 mg, 150 mg, 300 mg oraz 600 mg, tabletki.

### *Ciąża i połóg*

Darunawir/rytonawir (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę) w skojarzeniu ze schematem podstawowym oceniano w badaniu klinicznym u 36 kobiet w ciąży (18 w każdej grupie) podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i po porodzie. Odpowiedź wirusologiczna utrzymywała się w całym okresie badania w obu grupach. Nie stwierdzono żadnego przypadku przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 31 kobiet stosujących leczenie przeciwretrowirusowe aż do porodu. Nie stwierdzono żadnych nowych istotnych klinicznie kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru u osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

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

### Wchłanianie

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

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

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

### Dystrybucja

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

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

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

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w dawce 800 mg podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży ( $AUC_{\tau}$ ) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększona o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	<b>Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, 24. tydzień (grupa odniesienia)<sup>a</sup> Średnia (%CV) GLSM</b>	<b>Młodzież w badaniu GS-US-216-0128, 10. dzień (grupa badana)<sup>b</sup> Średnia (%CV) GLSM</b>	<b>Stosunek GLSM (90% CI) (grupa badana/odniesienia)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametr farmakokinetyki darunawiru</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79–1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7663 (25,1) 7 422	7506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83–1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34–1,48)
<b>Parametr farmakokinetyki kobicystatu</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7596 (48,1) 7 022	8741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95–1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00–1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51–3,22)

<sup>a</sup> Dane PK z 24. tygodnia od pacjentów otrzymujących 800 mg darunawiru + 150 mg kobicystatu.

<sup>b</sup> Dane PK z 10. dnia od pacjentów otrzymujących 800 mg darunawiru + 150 mg kobicystatu.

<sup>c</sup> N=59 dla AUC<sub>tau</sub> i C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> Stężenie przed podaniem dawki (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC<sub>tau</sub> i C<sub>tau</sub> w badaniu GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 i N=5 dla GLSM C<sub>tau</sub> w, odpowiednio, badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Płeć*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego <sup>14</sup>C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają



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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Ciąża i połóg*

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

<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu</b>			
<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=12)</b>	<b>Połóg (6-12 tygodni) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	58890 ± 26340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

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

<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu</b>			
<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=17)</b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=15)</b>	<b>Połóg (6-12 tygodni) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241

$C_{\min}$ , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141
--------------------	------------	------------	-------------

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

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg podawanych raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących darunawir/kobicystat w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{\min}$  całkowitego darunawiru były odpowiednio o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do połogu; 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 połogu. 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).

<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu</b>			
<b>Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)</b>	<b>Drugi trymestr ciąży (n=7)</b>	<b>Trzeci trymestr ciąży (n=6)</b>	<b>Połów (6-12 tygodni) (n=6)</b>
$C_{\max}$ , 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 pościem. W czasie trzeciego trymestru ciąży  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  i  $C_{\min}$ , były odpowiednio o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z pościem.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15. dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23-26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5. a 11. dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru 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 u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakiegokolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają

niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalanie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE okres ważności wynosi 100 dni.

#### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki z HDPE: 90 dni.

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

##### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

##### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

##### Opakowanie blistrowe z PVC/PE/PVDC-Al

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

##### Formowane na zimno opakowanie blistrowe z PVC/Al/OPA-Al

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

##### Butelka z HDPE

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

##### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 30 i 60 tabletek lub 60 x 1 tabletek.

Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 30 i 60 tabletek lub 60 x 1 tabletek.

Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierająca 60 lub 100 tabletek.

##### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

Blistry z PVC/PE/PVDC-Al w opakowaniach zawierających 30 tabletek i 30x1 tabletek.

Blistry z PVC/Al/OPA-Al formowane na zimno w opakowaniach zawierających 30 tabletek i 30x1 tabletek.

Butelka HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierająca 30, 60 i 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Darunavir Mylan 400 mg, tabletki powlekane

EU/1/16/1140/022  
EU/1/16/1140/023  
EU/1/16/1140/024  
EU/1/16/1140/025  
EU/1/16/1140/026  
EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029  
EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023  
EU/1/16/1140/024  
EU/1/16/1140/025  
EU/1/16/1140/026  
EU/1/16/1140/027  
EU/1/16/1140/028  
EU/1/16/1140/029

### Darunavir Mylan 800 mg, tabletki powlekane

EU/1/16/1140/039  
EU/1/16/1140/040  
EU/1/16/1140/041  
EU/1/16/1140/042  
EU/1/16/1140/043  
EU/1/16/1140/044  
EU/1/16/1140/045

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 stycznia 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 wrzesień 2021

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

05/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.