
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane
Darunavir Glenmark, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg darunawiru w postaci darunawiru z glikolem propylenowym.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 0,25 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Każda tabletki powlekana zawiera 76 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 56 mg glikolu propylenowego.

Darunavir Glenmark, 800 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 152 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 111 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Darunavir Glenmark, 400 mg

Jasnopomarańczowa tabletki owalnego kształtu, z wytłoczonym oznakowaniem „400” po jednej stronie, o wymiarach: długość około 18,2 mm i szerokość około 9,2 mm.

Darunavir Glenmark, 800 mg

Ciemnoczerwona tabletki owalnego kształtu, z wytłoczonym oznakowaniem „800” po jednej stronie, o wymiarach: długość około 21,4 mm i szerokość około 10,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark 400 mg i 800 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, którzy:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy rytonawir lub kobicystat stosuje się jako substancję wzmacniającą właściwości farmakokinetyczne. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia do jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi zależnie od tego, czy jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, które wzmacniają właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darunavir Glenmark 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 wieku poniżej 12 lat i masie ciała mniejszej niż 40 kg.

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

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę ze 150 mg kobicystatu raz na dobę lub ze 100 mg rytonawiru raz na dobę z posiłkiem. Tabletki 400 mg i 800 mg produktu leczniczego Darunavir Glenmark można stosować do schematu dawkowania 800 mg raz na dobę.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową

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 w osoczu <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat dawkowania 800 mg raz na dobę ze 150 mg kobicystatu raz na dobę lub 100 mg rytonawiru raz na dobę podawane z posiłkiem. Tabletki 400 mg i 800 mg produktu leczniczego Darunavir Glenmark można stosować do schematu dawkowania 800 mg raz na dobę.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lub u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne, zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę podawane z posiłkiem. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki.

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

Dzieci i młodzież, u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów)

Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę ze 100 mg rytonawiru raz na dobę z posiłkiem lub 800 mg raz na dobę, przyjmowana razem z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, z posiłkiem (u młodzieży w wieku 12 lat i więcej). Tabletki Darunavir Glenmark o mocy 400 mg i 800 mg mogą służyć do konstruowania schematu podawania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania z darunawirem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Dzieci i młodzież, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową (w wieku od 3 do 17 lat i masa ciała co najmniej 40 kilogramów)

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

Zalecane schematy dawkowania są następujące:

- U pacjentów, u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi w osoczu <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat dawkowania 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z posiłkiem lub 800 mg raz na dobę z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę z posiłkiem (u młodzieży w wieku 12 lat i więcej). Tabletki 400 mg i 800 mg produktu leczniczego Darunavir Glenmark można stosować do schematu dawkowania 800 mg raz na dobę. Nie ustalono dawki kobicystatu do stosowania z produktem Darunavir Glenmark 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 opisuje Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki.

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

Zalecenia w przypadku pominięcia dawki

Jeśli od pominięcia dawki darunawiru i (lub) kobicystatu lub rytonawiru przyjmowanych raz na dobę, upłynęło nie więcej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu leczniczego, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki darunawiru i kobicystatu lub rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, z posiłkiem. Jeśli pominięcie dawki stwierdzono później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania produktu leczniczego, 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 na zalecanych przerwach w dawkowaniu, które wynoszą około 24 godziny.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu w tej populacji pacjentów są ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność stosując darunawir 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 nerkowych i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz niewielkie zmniejszenie klirensu kreatyniny. Dlatego, ocena czynności wydzielniczej nerek na podstawie klirensu kreatyniny może być niewłaściwa. W związku z tym 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, tenofowiru dizoproksyl (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu), lub dipiwoksyl adefowiru.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Darunavir Glenmark u dzieci:

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

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

Produkt leczniczego Darunavir Glenmark w postaci tabletek 400 i 800 mg nie jest odpowiedni do stosowania w tej grupie pacjentów. Dostępne są inne postacie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark 600 mg tabletki.

Ciąża i połóg

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży produkt leczniczy Darunavir Glenmark z rytonawirem można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Leczenie 800 mg darunawiru ze 150 mg kobicystatu w czasie ciąży powoduje niewielką ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego, nie należy rozpoczynać terapii darunawirem z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem, należy zastosować inne alternatywne leczenie (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywne leczenie można rozważyć zastosowanie darunawiru z rytonawirem.

Sposób podania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne stosowanie z jakimkolwiek z następujących produktów leczniczych, ponieważ może wystąpić zmniejszenie stężeń darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz zmniejszenie działania terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru, którego właściwości farmakokinetyczne zostały wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem:

- Produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5).
- Silne induktory CYP3A ryfampicyna i preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Jednoczesne stosowanie może zmniejszyć stężenia darunawiru, rytonawiru, i kobicystatu oraz zmniejszyć działanie lecznicze i może wystąpić oporność (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru, którego właściwości farmakokinetyczne zostały wzmocnione kobicystatem lecz nie rytonawirem:

- Darunawir, którego właściwości farmakokinetyczne zostały wzmocnione kobicystatem, jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir, którego właściwości farmakokinetyczne zostały wzmocnione rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, gdyż mogą one zmniejszyć ekspozycję na kobicystat i darunawir, co zmniejsza działanie lecznicze. Silne induktory CYP3A to, np. karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wzmocnienie właściwości farmakokinetycznych darunawiru rytonawirem albo kobicystatem hamuje wydalanie substancji czynnych, których klirens jest w znacznym stopniu zależny od CYP3A, co większa ekspozycją na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z tymi produktami leczniczymi, których zwiększenie stężeń w osoczu powoduje wystąpienie ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (dotyczy darunawiru, którego właściwości farmakokinetyczne zostały wzmocnione rytonawirem albo kobicystatem). Do tych substancji czynnych należą, np.:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark, 400 mg lub 800 mg należy zawsze stosować doustnie jednocześnie z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce, w celu wzmocnienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darunawir Glenmark należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych kobicystatu lub rytonawiru.

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

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

Pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową - dawkowanie raz na dobę

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

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

Leczenie darunawirem z kobicystatem w dawkach 800 i 150 mg przyjmowanych raz na dobę w drugim i trzecim trymestrze ciąży spowodowało niewielką ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może powodować niewystarczające wzmocnienie właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do braku odpowiedzi wirusologicznej 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 zastosować inne leczenie (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako inne leczenie można rozważyć zastosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie badań klinicznych dotyczących stosowania darunawiru/rytonawiru (N=3063), u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne z gorączką i (lub) zwiększoną aktywnością aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona ($< 0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie darunawiru jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Objawy te, chociaż nie tylko, to ciężka wysypka lub wysypka z gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany chorobowe w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilia.

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

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

Toksyczny wpływ na wątrobę

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

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

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

Pacjenci z współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Kobicystat zmniejsza klirens kreatyniny przez hamowanie wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych. Należy to wziąć pod uwagę, gdy darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u których dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych ustala się na podstawie oceny klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2 i ChPL kobicystatu).

Obecnie dostępne dane są niewystarczające do oceny, czy jednoczesne podawanie tenofowiru dizoproksylu i kobicystatu zwiększa ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek w porównaniu do leczenia zawierającego tenofowiru dizoproksyl bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i wskaźniki metaboliczne

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

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

Martwica kości

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może wystąpić odczyn zapalny na bezobjawowe lub szcążkowe 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* (określanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Leki stosowane do wzmocnienia działania farmakokinetycznego a jednocześnie stosowane leki

Profil interakcji darunawiru zależy, czy jego działanie jest wzmocniane rytonawirem czy kobicystatem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A: dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie darunawiru z kobicystatem 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 ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje enzymów czy białek transportowych (patrz punkt 4.5). W razie zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem z kobicystatem, szczególnie gdy dawki któregośkolwiek jednocześnie stosowanego produktu leczniczego były dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego. Może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

Leczenie skojarzone efawirenu z wzmocnionym darunawirem powoduje suboptymalne stężenie minimalne (C_{min}) darunawiru. Jeśli konieczne jest zastosowanie efawirenu jednocześnie z produktem leczniczym Darunavir Glenmark, należy zastosować 600 mg produktu Darunavir Glenmark ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Glenmark, 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

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

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark, o mocy 400 mg zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcję alergiczną.

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark, o mocy 400 mg i o mocy 800 mg zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki produktu leczniczego Darunavir Glenmark, o mocy 400 mg i o mocy 800 mg zawierają glikol propylenowy.

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark, o mocy 400 mg zawiera 55,55 mg glikolu propylenowego w każdej tablecie. Stosowanie jakiegokolwiek substratu dla dehydrogenazy alkoholowej, takiego jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodka.

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark, o mocy 800 mg zawiera 111,1 mg glikolu propylenowego w każdej tablecie. Stosowanie jakiegokolwiek substratu dla dehydrogenazy alkoholowej, takiego jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Profil interakcji darunawiru zależy, czy jego właściwości farmakokinetyczne są wzmacniane rytonawirem, czy kobicystatem. Dlatego zalecenia do 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, które wpływają na ekspozycję na darunawir (rytonawir jako wzmacniacz farmakokinetyczny)

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może zwiększyć klirens darunawiru i rytonawiru, co spowoduje zmniejszenie ich stężenia w osoczu, i w konsekwencji brak działania leczniczego oraz rozwój oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A, które są przeciwwskazane to np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego i lopinawir.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może zmniejszyć klirens darunawiru i rytonawiru, co spowoduje zwiększenie stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi

inhibitorami CYP3A4 i należy zachować ostrożność. Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli interakcji poniżej (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol).

Produkty lecznicze, które wpływają na ekspozycję na darunawir (kobicystat jako wzmacniacz farmakokinetyczny)

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

Podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 mają zastosowanie te same zalecenia, niezależnie czy darunawir jest wzmocniony rytonawirem czy kobicystatem (patrz punkt powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

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

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem dotyczą również 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 w Charakterystyce Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

Profil interakcji darunawiru zależy, czy jego właściwości farmakokinetyczne są wzmacniane rytonawirem czy kobicystatem. Dlatego zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem czy kobicystatem. Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji darunawiru wzmocnionego kobicystatem. Mają zastosowanie te same zalecenia, chyba że podano inaczej. Dodatkowe informacje w Charakterystyce Produktu Leczniczego kobicystatu.

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

W tabeli poniżej wymieniono konkretny wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy zalecenia różnią się. Gdy zalecenia są jednakowe dla darunawiru podawanego z małą dawką rytonawiru lub kobicystatem, zastosowano termin „wzmocniony darunawir”.

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

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE W LECZENIU HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C _{24h} ↓ 38% dolutegrawir C _{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.

Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie można się spodziewać, że wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie jest klinicznie istotny. Wzmocniony darunawir można stosować z raltegrawirem bez dostosowania dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego darunawiru, który stosuje się z posiłkiem.
Tenofowir dizoproksyl 245 mg raz na dobę [†]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli wzmocniony darunawir podaje się z tenofowiru dizoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli dawkę tenofowiru dizoproksylu dostosowuje się na podstawie klirensu kreatyniny.
Emtrycytabina/tenofowiru alafenamid	Tenofowiru alafenamid ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z tenofowiru alafenamidem to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania 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 są wydalane przez nerki, oraz abakawir, który nie jest metabolizowany przy udziale CYP450, interakcja pomiędzy wzmocnionym darunawirem a innymi lekami z grupy NRTI jest niemożliwa.	Wzmocniony darunawir można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez dostosowania dawki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem zmniejsza klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli dawkę emtrycytabiny dostosowuje się na podstawie klirensu kreatyniny.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		

<p>Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę</p>	<p>efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C_{min} ↑ 17% efawirenz C_{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C_{min} ↓ 31% # darunawir C_{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)</p>	<p>Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego w związku z toksycznym wpływem efawirenz, które wynika ze zwiększonej ekspozycji na działanie efawirenz podczas jednoczesnego podawaniu darunawiru z rytonawirem w małych dawkach. Jednoczesne stosowanie efawirenz ze darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować suboptymalne stężenie minimalne C_{min} darunawiru. Jeśli konieczne jest zastosowanie efawirenz z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem/kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę</p>	<p>etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C_{min} ↓ 49% etrawiryna C_{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔</p>	<p>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem/kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Newirapina 200 mg dwa razy na dobę</p>	<p>newirapina AUC ↑ 27% newirapina C_{min} ↑ 47% newirapina C_{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z wcześniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania z darunawirem/kobicystatem (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę</p>	<p>rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C_{min} ↑ 178% rylpiwiryna C_{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 11% darunawir C_{max} ↔</p>	<p>Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.</p>
<p>Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru †</p>		

<p>Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę</p>	<p>atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔</p> <p>Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir w dawkach 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę.</p>	<p>Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p>Indynawir 800 mg dwa razy na dobę</p>	<p>indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ #darunawir AUC ↑ 24% #darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir w dawkach 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg z indynawirem w dawce 800 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, to w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem w skojarzeniu z innym lekiem przeciwwretrowirusowym, gdy konieczne jest wzmocnienie farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p>Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę</p>	<p>#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir w dawkach 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem w dawkach 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir w dawkach 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem w dawkach 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.</p> <p>Nie należy stosować darunawiru z kobicystatem jednocześnie z innym lekiem przeciwwretrowirusowym, gdy konieczna jest wzmocnienie farmakokinetyki za pomocą jednocześnie podawanego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).</p>
<p><i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru †</i></p>		

Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38%‡ darunawir C _{min} ↓ 51%‡ darunawir C _{max} ↓ 21%‡	W wyniku zmniejszonej ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), nie ustalono odpowiedniej dawki dla tego leczenia skojarzonego. Dlatego jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z lopinawirem/rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% ‡ w oparciu o wartości nieujednoczone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku to 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym darunawirem.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego jego działanie może być hamowane przez wzmocniony darunawir.	Podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem może być konieczne zmniejszenie dawki alfentanylu i monitorowanie pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej zapaści oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE / PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwiarytmicznych. [hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6]	Należy zachować ostrożność i jeśli to możliwe oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwiarytmicznych, gdy są podawane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.
Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie w wyniku hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby na początku leczenia digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce u pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem wzmocnionego darunawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego i jednocześnie oceniać ogólny stan kliniczny pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana jednocześnie z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień. (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny- P).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor Klopidogrel	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor. Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym Darunavir Glenmark może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplatekarną klopidogrelu.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dabigatranem lub tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym produktem leczniczym Darunavir Glenmark nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekarnych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja układu CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Można się spodziewać, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki. (indukcja enzymów CYP450)	Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w małych dawkach jednocześnie z tymi lekami. Stosowanie tych leków z darunawirem/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki darunawiru i rytonawiru. Jeśli konieczne jest jednoczesne przyjmowanie darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną. U pacjentów należy monitorować możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do osiągnięcia zamierzonego działania. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może być mniejsza o 25% do 50% podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem. Stosowanie karbamazepiny z darunawirem i kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących darunawiru/rytonawiru, darunawir/kobicystat może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się dostosowanie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, u pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym darunawirem należy monitorować kliniczną odpowiedź przeciwdepresyjną.
Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać ich stężenia. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną. Może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.

LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie teoretycznych rozważań oczekuje się, że darunawir wzmocniony kobicystatem będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i dostosowanie dawki metforminy u pacjentów przyjmujących darunawir w skojarzeniu z kobicystatem. (Nie dotyczy darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperidonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać, gdy jest podawany z darunawirem i kobicystatem (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy stosować jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, chyba że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itraconazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, dawka itraconazolu nie może być większa niż 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Jednoczesne stosowanie klotrymazolu podawanego ogólnoustrojowo i wzmocnionego darunawirem może zwiększać stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	
LEKI STOSOWANE W DNIU MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Jednoczesne podawanie kolchicyny i wzmocnionego darunawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie wzmocnionego darunawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126%	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednak z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę, należy zachować ostrożność podczas

	lumefantryna C_{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 13% darunawir C_{max} ↔	jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczne obniżenie stężenia inhibitorów proteazy, co może powodować wystąpienie oporności oraz brak skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych jednocześnie z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby podczas stosowania ryfampicyny.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru i ryfapentyny. Jednoczesne podawanie ryfampicyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min} ** ↑ ND ryfabutyna C_{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25- <i>O</i> -deacetylmetyabolit) Badanie interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję układową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg raz na dobę i w dawce 150 mg raz co drugą dobę, przyjmowanej jednocześnie z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano wzrost ekspozycję na działanie aktywnego metabolitu 25- <i>O</i> -deacetyloryfabutyny o 10 razy. Ponadto, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25- <i>O</i> -deacetylo- metabolit) wzrosło o 1,6 razy, podczas, gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki po zastosowaniu dawki 150 mg raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru wykazano po jednoczesnym przyjmowaniu darunawiru z rytonawirem w dawce 100 mg i ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawki ryfabutyny o 75% w porównaniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (np. ryfabutyna w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę) i zwiększenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących jednocześnie darunawir z rytonawirem. W kwestii bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania podczas jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru. Na podstawie danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, należy zmniejszyć dawkę o 75% również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z darunawirem/kobicystatem.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		

Dasatynib Nilotinib Winblastyna Winkrystyna	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się, gdy są podawane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, co może powodować nasilenie działań niepożądanych występujących zwykle po zastosowaniu tych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania jakiegokolwiek z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym darunawirem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego darunawiru.
Ewerolimus Irynotekan		
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpstychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może spowodować śpiączkę (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpstychotycznych w osoczu. [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) glikoproteiny P]	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpstychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem.
Lurazydon Pimozyd Sertindol		Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas stosowania wzmocnionego darunawiru jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych. Należy rozważyć mniejszą dawkę antagonisty receptorów beta-adrenergicznych.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Można się spodziewać, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid,	Flutikazon: w badaniu klinicznym, w którym podawano kapsułki rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z propionianem flutikazonu podawanym donosowo w dawce 50 µg (cztery razy na	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu

flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	<p>dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnie występującego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Można się spodziewać, że flutikazon podany wziewnie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub wziewnie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.</p> <p>Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	<p>flutikazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy.</p> <p>Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie monitorowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów, których działanie w mniejszym stopniu zależy od metabolizmu CYP3A np. beklometazon podawany wziewnie lub donosowo, szczególnie podczas długotrwałej terapii.</p>
Deksametazon (ogólnoustrojowo)	Nie badano. Można się spodziewać, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania deksametazonu podanego ogólnoustrojowo ze wzmocnionym darunawirem,
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	<p>Nie badano. Jednoczesne podawanie bozentanu i wzmocnionego darunawiru może zwiększać stężenia bozentanu.</p> <p>Można się spodziewać, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza. (indukcja CYP3A)</p>	<p>Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany jednocześnie z darunawirem i rytonawirem w małych dawkach.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem i bozentanem.</p>
LEKI PRZECIWWIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		

Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Można się spodziewać, że ziele dziurawca zwyczajnego zmniejszy stężenie w osoczu darunawiru lub jego wzmacniaczy farmakokinetyki. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego darunawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent obecnie przyjmuje ziele dziurawca zwyczajnego, należy przerwać jego stosowanie i jeśli to możliwe należy sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Działanie indukujące dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Można się spodziewać, że stężenia lowastatyny i symwastatyny będą znacznie podwyższone podczas jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Z tego powodu, jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 razy atorwastatyna C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 razy atorwastatyna C _{max} ↑ ≈ 2 razy # darunawir z rytonawirem atorwastatyna AUC ↑ 290% ^Ω atorwastatyna C _{max} ↑ 319% ^Ω atorwastatyna C _{min} ND ^Ω ^Ω darunawir z kobicystatem 800/150 mg	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg raz na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej można stopniowo zwiększać dawkę atorwastatyny.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [¶] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [¶] wzrost aż o 5 razy obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie prawastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, oraz jednoczesne monitorowanie bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem i rytonawirem rozuwastatyna AUC ↑ 93% [§] rozuwastatyna C _{max} ↑ 277% [§] rozuwastatyna C _{min} ND [§] [§] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie rozuwastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego, oraz jednoczesne monitorowanie bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		

Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać narażenie na lomitapid. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te leki immunosupresyjne zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru. (hamowanie CYP3A)	Konieczne jest monitorowanie terapii lekami immunosupresyjnymi, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Jednoczesne podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może zwiększyć stężenie salmeterolu.	Nie zaleca się podawania wzmocnionego darunawiru z salmeterolem. Jednoczesne ich podawanie może zwiększyć ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie ustalone indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Darunawir/kobicystat może natomiast zwiększać stężenie metadonu w osoczu. (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kobicystatu)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednak, podczas długotrwałego podawania może być konieczne dostosowanie dawki metadonu. W związku z tym, zaleca się monitorowanie kliniczne, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie kliniczne objawów toksycznego działania opioidów.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań można się spodziewać, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia w osoczu tych leków przeciwbólowych. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir stosuje się jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		

<p>Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)</p> <p>Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg raz na dobę</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 58%^ε drospirenon C_{min} ND^ε drospirenon C_{max} ↑ 15%^ε etynyloestradiol AUC ↓ 30%^ε etynyloestradiol C_{min} ND^ε etynyloestradiol C_{max} ↓ 14%^ε ^ε z darunawirem z kobicystatem</p> <p>etynyloestradiol AUC ↓ 44%^β etynyloestradiol C_{min} ↓ 62%^β etynyloestradiol C_{max} ↓ 32%^β noretynndron AUC ↓ 14%^β noretynndron C_{min} ↓ 30%^β noretynndron C_{max} ↔^β ^β z darunawirem z rytonawirem</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.</p> <p>Zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych metod zapobiegania ciąży, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.</p> <p>Należy monitorować klinicznie pacjentki stosujące estrogen jako hormonalną terapię zastępczą po kątem objawów niedoboru estrogenów.</p>
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
<p>Naloksegol</p>	<p>Nie badano.</p>	<p>Jednoczesne podawanie naloksegotu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.</p>
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
<p>Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil</p>	<p>W badaniu dotyczącym interakcji [#], zaobserwowano, że narażenie ogólnoustrojowe na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno po podaniu pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i syldenafilu w dawce 25 mg podawanego z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie awanafilu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji ze wzmocnionym darunawirem. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zaleca się, aby pojedyncza dawka syldenafilu nie była większa niż 25 mg na 48 godzin, pojedyncza dawka wardenafilu nie była większa niż 2,5 mg na 72 godziny lub pojedyncza dawka tadalafilu nie była większa niż 10 mg na 72 godziny.</p>

Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Jednoczesne podawanie syldenafilu lub tadalafilu i wzmocnionego darunawiru w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego może zwiększać stężenia syldenafilu lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu i wzmocnionego darunawiru w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z syldenafilem (w tym zaburzenia widzenia, niedociśnienie tętnicze, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego jednoczesne podawanie syldenafilu ze wzmocnionym darunawirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania tadalafilu ze wzmocnionym darunawirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (podanie pozajelitowe) Zolpidem Midazolam (podanie doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może znacznie zwiększać stężenia tych leków. Jeśli podaje się midazolam pozajelitowo jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, może znacznie zwiększyć się stężenie tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podanego pozajelitowo z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość wzrostu stężeń midazolamu w osoczu o 3-4 razy.	Zaleca się monitorowanie kliniczne, gdy wzmocniony darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i należy rozważyć ich mniejsze dawki. Wzmocniony darunawir należy stosować z midazolamem podawanym pozajelitowo na oddziałach intensywnej terapii lub innych warunkach szpitalnych, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w razie zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Stosowanie wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub midazolamem podawanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
LEKI NA PRZEDWCZESNY WYTRYSK		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie dapoksetyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		

Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Należy zachować ostrożność. Należy obserwować działania niepożądane po zastosowaniu fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny
------------------------------	-------------	--

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

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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 nie jest ogólnie zalecana.

‡ Badanie przeprowadzono z zastosowaniem 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu 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 uzyskane z badań na zwierzętach, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

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

Produkt leczniczy Darunavir Glenmark w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży tylko, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Leczenie 800 mg darunawiru ze 150 mg kobicystatu powodowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Darunavir Glenmark z kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii darunawirem z kobicystatem należy zmienić schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie badań klinicznych (N=2613 pacjentów wcześniej leczonych, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę), u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach spontanicznych to biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstsze ciężkie działania niepożądane to ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

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

W trakcie badania klinicznego fazy III GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru z kobicystatem (N = 313 wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów), u 66,5% osób wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. Najczęstsze działania niepożądane to biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane to cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka i wymioty.

W celu uzyskania informacji dotyczących kobicystatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Niezbyt często	Wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
Rzadko	Zwiększenie liczby 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) we krwi
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Często	Cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia

Niezbyt często	Dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Bezsenność
Niezbyt często	Depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, nietypowe sny, koszmary senne, zmniejszony popęd płciowy
Rzadko	Stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
Niezbyt często	Letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
Rzadko	Omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
Niezbyt często	Przekrwienie spojówek, suchość oka
Rzadko	Zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Niezbyt często	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, tachykardia
Rzadko	Ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje (kołatanie serca)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
Rzadko	Wyciek wodnisty z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka
Często	Wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przłykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Niezbyt często	Zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
Rzadko	Zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	Bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyny, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
Rzadko	Sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
Rzadko	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	Zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Astenia, zmęczenie
Niezbyt często	Gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
Rzadko	Dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

Działania niepożądane obserwowane u dorosłych pacjentów stosujących darunawir z kobicystatem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często	Nadwrażliwość (na lek)
Niezbyt często	Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	

Często	Jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	Nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	Wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, 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 Stevensa-Johnsona*
Nieznana	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Martwica kości*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	Ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
* Tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych darunawiru z kobicystatem, ale stwierdzono je podczas leczenia darunawirem z rytonawirem i można się ich spodziewać również podczas leczenia darunawirem z kobicystatem.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując po podawaniu kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4. W badaniu, z jedną grupą, oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę 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 leczonych, wysypkę, niezależnie od przyczyny, obserwowano częściej podczas stosowania darunawiru z rytonawirem i raltegrawir w porównaniu do leczenia darunawirem z rytonawirem bez raltegrawiru lub z

raltegravirem bez darunawiru z rytonawirem. Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki skorygowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły odpowiednio 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR); a dla częstości wysypki związanej z lekiem wynosiły odpowiednio 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego a przerwanie leczenia nie było konieczne (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

Krwawienia u pacjentów z hemofilią

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

Dzieci i młodzież

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

- 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, którym podawano darunawir w postaci tabletek z rytonawirem w małej dawce dwa razy na dobę oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 21 dzieci w wieku od 3 do mniej niż 6 lat i masie ciała od 10 kg do poniżej 20 kg (16 uczestników z masą ciała od 15 do poniżej 20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe, które otrzymywały darunawir w postaci zawiesiny doustnej z rytonawirem w małej dawce dwa razy na dobę oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg nie otrzymujących wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego, które otrzymywały darunawir w postaci tabletek raz na dobę z rytonawirem w małej dawce oraz jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. (patrz punkt 5.1).

Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania darunawiru 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 tego badania u

młodzieży nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa darunawiru i kobicystatu u osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

Wartości EC₅₀ są znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego, które wynosi 87 µM do > 100 µM.

Oporność

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

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

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC₅₀ darunawiru zmniejszało odpowiedź wirologiczną. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wartością wyjściową FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących darunawir z rytonawirem w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę, u których wykazano brak odpowiedzi wirologicznej z odbicia, były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

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

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

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	Darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, pojawiające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				

Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25
^a zgodnie z algorytmem <i>TLOVR non-VF censored</i> (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania <i>TITAN</i> (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)				
^b listy IAS-USA				

Stwierdzono niewielką częstość pojawienia się opornego wirusa HIV-1 u pacjentów nie stosujących wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, otrzymujących po raz pierwszy darunawir z kobicystatem raz na dobę jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię przeciwretrowirusową bez mutacji RAM i otrzymywali darunawir z kobicystatem jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W tabeli poniżej przedstawiono rozwój mutacji i oporności na inhibitory proteazy HIV jako niepowodzenia wirologiczne w punkcie końcowym badania GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Tydzień 48		
	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej leczenia darunawirem z kobicystatem w dawkach 800/150 mg raz na dobę N=295	Pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie darunawirem z kobicystatem w dawkach 800/150 mg raz na dobę N=18
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane genotypów prowadzących do mutacji ^b w punkcie końcowym badania, n/N		
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7
Mutacje RAMs dla PI	2/8	1/7
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym ^a i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania ^c , n/N		
HIV PI		
darunawir	0/8	0/7
amprenawir	0/8	0/7
atazanawir	0/8	0/7
indinawir	0/8	0/7
lopinawir	0/8	0/7
sakwinawir	0/8	0/7
typranawir	0/8	0/7
^a Niepowodzenia wirologiczne zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: potwierdzone zmniejszenie miana HIV-1 RNA <1 log ₁₀ z punktu wyjścia i ≥50 kopii/ml w Tygodniu 8; nawrót: HIV-1 RNA <50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie >1 log ₁₀ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥400 kopii/ml na ostatniej wizycie		
^b listy IAS-USA		
^c W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp		

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

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

Wyniki badań klinicznych

Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniu fazy I u zdrowych osób, które otrzymywały darunawir w dawce 800 mg z kobicystatem w dawce 150 mg lub rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne, zarówno gdy były wzmocnione kobicystatem jak i rytonawirem.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących kobicystatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

Pacjenci dorośli

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali i otrzymywali wcześniejszej terapię przeciwretrowirusową

Badanie GS-US-216-130 jest badaniem z jedną grupą, otwartym badaniem fazy III oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza leczeniem podstawowym zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1 zakwalifikowani do tego badania, podczas skringingu mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Wyniki w Tygodniu 48	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej leczenia darunawirem z kobicystatem 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Pacjenci nieotrzymujący wcześniej leczenia darunawirem z kobicystatem 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani otrzymujący darunawir z kobicystatem 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopi/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log ₁₀ kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4 ⁺ z punktu wyjścia ^b	+174	+102	+170

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).
^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę jednocześnie z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę wykazano na podstawie analizy danych po 192 tygodniach randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy ARTEMIS z udziałem u pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nie leczonych. W badaniu porównano darunawir z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę stosowany jednocześnie z lopinawirem i rytonawirem w dawkach 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). W obu grupach badania stosowano ustalony podstawowy schemat leczenia tenofowiru dizoproksylu fumaranu w dawce 300 mg raz na dobę z emtrycytabiną w dawce 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności na podstawie analizy po 48 i 96 tygodniach badania ARTEMIS:

ARTEMIS						
	Tydzień 48. ^a			Tydzień 96. ^b		
Wyniki	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy leczeniem (95% CI przedział ufności różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir /rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy leczeniem (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA< 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	
^a Dane z analizy w tygodniu 48						
^b Dane z analizy w tygodniu 96						
^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).						
^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi w %						
^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.						

Skuteczność porównywalną od komparatora (ang. *non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na leczenie darunawirem z rytonawirem zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w

osoczu <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie porównywalności) zarówno dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent-To-Treat population) oraz OP (On Protocol) w analizie po 48 tygodniach. Te wyniki potwierdzono w analizie po 96 tygodniach leczenia w badaniu ARTEMIS. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS.

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe

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

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir w dawkach 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	Darunawir/rytonawir w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy leczeniem (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100,000	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 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1 typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR			
^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi w %			
^c Klady A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX			
^d Różnica średnich			
^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)			

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

Nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe z jedną lub więcej mutacjami (DRV-RAM) wykazującymi oporność na darunawir, lub wiremią HIV-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopii/ml, lub liczbą komórek CD4+ cell count $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż typu B.

Dzieci młodzież

Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, która nie otrzymywała wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego

Badanie **DIONE** jest otwartym badaniem fazy II oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność darunawiru z rytonawirem w małej dawce u 12 pacjentów z HIV-1 w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, które nie otrzymywały wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego. Pacjentom tym podawano darunawir z rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczną określano jako zmniejszenie wiremii HIV-1 RNA o co najmniej $1,0 \log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowych.

DIONE	
Wyniki w tygodniu 48.	Darunawir/rytonawir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	83,3% (10)
zmiana procentowa CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	14
średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości wyjściowych ^b	221
zmniejszenie wiremii $\geq 1,0 \log_{10}$ w porównaniu do wartości wyjściowych	100%
^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.	
^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerywali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.	

W otwartym badaniu fazy 2/3 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, ważących co najmniej 40 kg. Pacjenci przyjmowali stabilny schemat przeciwretrowirusowy (przez co najmniej 3 miesiące), składający się z darunawiru podawanego z rytonawirem, w skojarzeniu z 2 NRTI. Następnie zmieniono rytonawir na kobicystat 150 mg raz na dobę i kontynuowano podawanie darunawiru (N=7) oraz 2 NRTI.

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

Z dodatkowymi wynikami badań klinicznych u pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie przeciwretrowirusowe można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunawir Glenmark, 600 mg, tabletki.

Ciąża i połóg

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i pacjentów z HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u pacjentów z wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów z HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej α 1-glikoproteiny (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u pacjentów z HIV-1, co zwiększa wiązanie darunawiru z AAG osocza i przez to zwiększa stężenie w osoczu.

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

W celu uzyskania informacji dotyczących właściwości farmakokinetycznych kobicystatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę oceniano w grupie 10 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 14 kg do < 20 kg, u których wcześniej stosowano leczenie przeciwretrowirusowe. Po podaniu dawki darunawiru z rytonawirem obliczonej na podstawie masy ciała, uzyskano ekspozycję na darunawir porównywalną z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto, model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir jaką uzyskiwano w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie dawkowania darunawiru z rytonawirem raz na dobę zależnego od masy ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, u których nie stosowano wcześniej leczenia przeciwretrowirusowego lub otrzymujących wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe bez mutacji (DRV-RAM)* odpowiedzialnych za oporność na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosiła <100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2).

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

Farmakokinetykę darunawiru w dawce 800 mg, podawanego jednocześnie z kobicystatem w dawce 150 mg u dzieci i młodzieży, badano u 7 nastolatków w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w badaniu GS-US-216-0128. Średnia geometryczna ekspozycji u młodzieży (AUC_{tau}) była podobna w przypadku darunawiru i zwiększyła się o 19% w przypadku kobicystatu w porównaniu z ekspozycją uzyskaną u dorosłych, którzy otrzymywali darunawir 800 mg z

kobicystatem 150 mg w badaniu GS-US-216-0130. Różnica zaobserwowana w przypadku kobicystatu nie została uznana za klinicznie istotną.

	Dorośli w badaniu GS-US-216-0130, tydzień 24 (Referencja)^a Średnia (%CV) GLSM	Młodzież w badaniu GS-US-216-0128, dzień 10 (Test)^b Średnia (%CV) GLSM	Proporcje GLSM (90% CI) (Test/Referencja)
N	60 ^c	7	
Parametr farmakokinetyczny darunawiru			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81646 (32,2) 77534	80877 (29,5) 77217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr farmakokinetyczny kobicystatu			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)
^a Dane PK z tygodnia 24. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.			
^b Dane PK z dnia 10. od osób otrzymujących DRV 800 mg + COBI 150 mg.			
^c N=59 dla AUC _{tau} i C _{tau} .			
^d Stężenie po dawce wstępnej (0 godz.) zostało wykorzystane jako substytut stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC _{tau} i C _{tau} w badaniu GS-US-216-0128.			
^e N=57 i N=5 dla GLSM C _{tau} odpowiednio, w badaniu GS-US-216-0130 i badaniu GS-US-216-0128.			

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów z HIV i z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i połóg

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

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

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

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

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

wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 29%, 32% i 50% mniejsze w porównaniu do połogu.

Ekspozycja na darunawir podczas leczenia darunawirem z kobicystatem w dawkach 800/150 mg podawanych raz na dobę kobietom w ciąży jest niewielka. U kobiet otrzymujących darunawir z kobicystatem w drugim trymestrze 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 trzecim trymestrze ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były odpowiednio o 37%, 50% i 9% 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 związane z indukcji enzymów podczas ciąży (patrz poniżej).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru z kobicystatem w dawkach 800/150 mg raz na dobę, jako części schematu leczenia przeciwretrowirusowego, w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± odchylenie standardowe)	Drugi trymestr ciąży (n=7)	Trzeci trymestr ciąży (n=6)	Połów (6-12 tygodni) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W drugim trymestrze ciąży C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były odpowiednio o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z pościem. W trzecim trymestrze 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 po ekspozycji zbliżonej do ekspozycji klinicznej samego darunawiru u myszy, szczurów i psów oraz podawanego jednocześnie z rytonawirem u szczurów i psów.

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność po stosowaniu darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i po ekspozycji mniejszej (AUC 0,5 razy) niż po zastosowaniu dawek zalecanych u

ludzi. Po zastosowaniu tych samych dawek samego darunawiru nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików ani po stosowaniu darunawiru z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż po zastosowaniu dawek zalecanych w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam, jak i z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem okresu ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec dźwiękowy, obserwowano także zmniejszenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może być wtórny i wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po okresie karmienia mlekiem samicy nie obserwowano zaburzeń funkcji podczas stosowania darunawiru samego lub z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do 23 - 26 dnia życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów po podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani po dawce 500 mg/kg (wielokrotne podawanie dawki) podawanej od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju u ludzi bariery krew-mózg oraz enzymów wątrobowych, nie należy stosować darunawiru z rytonawirem w małej dawce u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania możliwego działania rakotwórczego darunawiru 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 wzrostu występowania jakiegokolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie u ludzi. Wielokrotne podanie dawek darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalanie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Po zastosowaniu największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (na podstawie wielkości pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) większe w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 30
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki „Coating (Orange-2)”:

Darunavir Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Otoczka o składzie:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żółcień pomarańczowa (E 110), lak

Otoczka tabletki „Coating Red):

Darunavir Glenmark, 800 mg, tabletki powlekane

Otoczka o składzie:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Dostępne wielkości opakowań:

Darunavir Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 60 tabletek.

Darunavir Glenmark, 800 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka lub trzy butelki zawierające 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Glenmark, 400 mg: 25903

Darunavir Glenmark, 800 mg: 25905

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2020

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

01.08.2021