

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Synoptis, 75 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci darunawiru z glikolem propylenowym).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 14,24 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka powlekana zawiera 10,42 mg glikolu propylenowego (E1520).

Darunavir Synoptis, 150 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 28,47 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka powlekana zawiera 20,84 mg glikolu propylenowego (E1520).

Darunavir Synoptis, 300 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 1,44 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda tabletka powlekana zawiera 56,96 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka powlekana zawiera 41,66 mg glikolu propylenowego (E1520).

Darunavir Synoptis, 600 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 2,88 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Każda tabletka powlekana zawiera 113,90 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka powlekana zawiera 83,33 mg glikolu propylenowego (E1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Darunavir Synoptis, 75 mg, tabletki powlekane

Białe tabletki kształtu kapsułki z wytłoczonym oznakowaniem „75” po jednej stronie, o wymiarach: długość 9.4 ± 0.2 mm, szerokość 4.5 ± 0.2 mm i grubość 3.4 ± 0.3 mm.

Darunavir Synoptis, 150 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „150” po jednej stronie, o wymiarach: długość 13.8 ± 0.2 mm, szerokość 7.0 ± 0.2 mm i grubość 3.6 ± 0.3 mm.

Darunavir Synoptis, 300 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „300” po jednej stronie, o wymiarach: długość 16.1 ± 0.2 mm, szerokość 8.1 ± 0.2 mm i grubość 5.2 ± 0.3 mm.

Darunavir Synoptis, 600 mg, tabletki powlekane

Pomarańczowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „600” po jednej stronie, o wymiarach: długość 20.2 ± 0.2 mm, szerokość 10.2 ± 0.2 mm i grubość 6.8 ± 0.4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Darunawir w postaci zawiesiny doustnej i tabletek o innych mocach może być dostępny do skonstruowania odpowiedniego schematu dawkowania, gdy istnieje możliwość nadwrażliwości na określone substancje barwiące lub trudności w połykaniu tabletek darunawiru.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

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

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu

Darunavir Synoptis 400 mg i 800 mg, tabletki powlekane.

Stosowanie darunawiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.

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

Zalecana dawka darunawiru i rytonawiru dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej^a	
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/mL

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

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

Schemat przyjmowania produktu Darunavir Synoptis raz na dobę z rytonawirem i z jedzeniem można stosować u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* związanych z opornością na darunawir, oraz u których wirémia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/mL a liczba komórek CD4+ wynosi ≥ 100 x 10⁶/L.

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

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

Zalecana dawka darunawiru i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat), którzy zostali poddani wcześniej terapii^a		
Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)	Dawka (dwa razy na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg—< 30 kg	600 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę	375 mg darunawiru/50 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
≥ 30 kg—< 40 kg	675 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę	450 mg darunawiru/60 mg rytonawiru. dwa razy na dobę
≥ 40 kg	800 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę	600 mg darunawiru/100 mg rytonawiru dwa razy na dobę

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 mg/mL

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwtretowirusowej zaleca się ocenę genotypu HIV. Jednak, gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV, u dzieci i młodzieży, u których nie stosowano wcześniej terapii inhibitorem proteazy HIV zaleca się przyjmowanie schematu Darunavir Synoptis/rytonawir raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV zaleca się przyjmowanie schematu Darunavir Synoptis/rytonawir dwa razy na dobę.

Pominięcie dawki

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh), jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Schemat dawkowania darunawiru i rytonawiru w zależności od masy ciała podano w tabelach powyżej.

Ciąża i połóg

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

Sposób podania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Stosowanie ryfampicyny razem z darunawirem, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z darunawirem (patrz punkt 4.5).

Stosowanie jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych należą np.:

- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydył, droneandron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir/grazoprewir;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidone;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawanego parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sylденаfil - 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 resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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

Produkt Darunavir Synoptis musi być zawsze stosowany doustnie z rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia Darunavirem Synoptis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rytonawir.

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

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu Darunavir Synoptis w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/mL, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/L$ (patrz punkt 4.2).

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

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

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

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

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania darunawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru z rytonawirem obejmujących grupę 3063 badanych, u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem darunawiru z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby.

U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym

zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

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

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania darunawiru z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

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

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Skojarzenie efawirenu ze wzmocnionym darunawirem raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 300 mg i 600 mg zawierają żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg zawierają glikol propylenowy (E1520).

Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 75 mg zawierają 10,42 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 150 mg zawierają 20,84 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 300 mg zawierają 41,66 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdej tabletkce powlekanej.

Tabletki powlekane Darunavir Synoptis 600 mg zawierają 83,33 mg glikolu propylenowego (E1520) w każdej tabletkce powlekanej.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

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

Po podaniu rytonawiru łączny skutek wzmocnienia farmakokinetycznego darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako wzmocniacz farmakokinetycznym (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

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

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir).

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

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

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

Poniższa lista przykładów interakcji z innymi produktami leczniczymi nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z etykietą każdego produktu leczniczego podawanego jednocześnie z produktem Darunavir Synoptis w celu uzyskania informacji dotyczących drogi metabolizmu, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do podawania w skojarzeniu.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI 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	Skojarzone podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>NRTI (nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru przyjmowanego podczas posiłku.
Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 245 mg jeden raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% # darunawir AUC ↑ 21% # darunawir C _{min} ↑ 24% # darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowiru dyzoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, lub u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina + tenofowiru alafenamid	Tenofowiru alafenamid ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z tenofowiru alafenamidem to 200 mg z 10 mg raz na dobę podczas stosowania z darunawirem i rytonawirem w małej dawce.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się	Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

	interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie toksycznego wpływu na układ nerwowy, związanego ze zwiększoną ekspozycją na efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenz ze schematem darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru) †		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.

Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C _{min} ↑ 44% # darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir.	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C _{min} ↓ 42% # darunawir C _{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C _{min} ↓ 18% # sakwinawir C _{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i> †		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% ‡ darunawir C _{min} ↓ 51% ‡ darunawir C _{max} ↓ 21% ‡ lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% ‡ w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i produktami złożonymi zawierającymi lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
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 powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że darunawir będzie zwiększał stężenie alfuzosyny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

LEKI /ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/ PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwarytmicznych (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6).	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru stosowanym z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię darunawir/rytonawir. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
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 w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu małą dawką rytonawiru. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/ INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może prowadzić	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z dabigatranem lub

	do znacznego zwiększenia ekspozycji na dabigatran lub tikagrelor.	tikagrelor jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina będą zmniejszać stężenie darunawiru i jego wzmocniacza farmakokinetycznego w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)	Darunawiru z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla darunawiru i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z darunawirem/rytonawirem.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu (hamowanie CYP3A).	Zaleca się obserwację kliniczną, podczas skojarzonego stosowania darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i klonazepamem.
LEKI PRZECIWDPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypiramina	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} ↔	Jeśli leki przeciwdepresyjne podaje się w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się dobieranie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej

Imipramina Nortryptylina Trazodon	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol Klotrymazol	Nie badano. Darunawir z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol może zwiększać stężenie darunawiru (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp) Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i Darunawiru z rytonawirem w małych dawkach może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC24h ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest stosowanie skojarzone, dobową dawkę itrakonazolu nie powinna być większa niż 200 mg.
LEKISTOSOWANE W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek podawanie kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże, z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Ryfapentyna i ryfampicyna są silnymi induktorami CYP3A i wykazano, że powodują znaczny spadek stężenia innych inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość reakcji ze strony wątroby w przypadku ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min} ** ↑ ryfabutyna C_{max} ** darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-O-deacetyl- metabolit) Badanie interakcji wykazało porównywalną dzienną ekspozycję ogólnoustrojową na ryfabutynę podczas leczenia samą ryfabutyną 300 mg jeden raz na dobę, oraz 150 mg jeden raz co drugą dobę w skojarzeniu z darunawirem/ rytonawirem (600 mg/ 100 mg dwa razy na dobę), przy niemal 10-krotnie zwiększonej ekspozycji dziennej na aktywny metabolit 25-O-deacetyloryfabutynę. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylometabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Brak jest danych odnośnie porównania z dawką referencyjną 150 mg jeden raz na dobę. (Ryfabutyna jest induktorem i substratem CYP3A4.) Wzrost ogólnej ekspozycji na działanie darunawiru obserwowano przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru ze 100 mg rytonawiru wraz z ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny podawanej z darunawirem i rytonawirem.. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru z rytonawirem, wzrost ekspozycji na darunawir w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawiru z rytonawirem. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir z małymi dawkami rytonawiru będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą zwiększać się gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru.
Ewerolimus Irinotekan		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irinotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Darunawir powinien powodować zwiększenie stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu (hamowanie izoenzymu CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozynu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków beta- adrenolitycznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z lekami beta- adrenolitycznymi i zaleca się rozważyć mniejsze ich dawki.
ANTAGONIŚCI WAPNIA		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów wapnia w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przy udziale CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutikazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może się zwiększyć przy jednoczesnym podawaniu ze wzmocnionym darunawirem, co może zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale CYP3A (np. propionianu flutikazonu lub innych kortykosteroidów wziewnych lub donosowych) może zwiększać ryzyko układowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy. Jednoczesne podawanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przy udziale CYP3A jest niezalecane chyba, że możliwe korzyści przewyższają ryzyko, a pacjent będzie obserwowany pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów mniej zależnych od metabolizmu CYP3A np. beklometazonu podawanego wziewnie lub donosowo, szczególnie przy długotrwałej terapii.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z

		darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/grazoprewir	Darunawir z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprewir.	Stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych i z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem.
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
Symeprewir	symeprewir AUC ↑ 159% symeprewir C _{min} ↑ 358% symeprewir C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↑ 18% darunawir C _{min} ↑ 31% darunawir C _{max} ↔ Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wyniosła 50 mg podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem/rytonawirem, w porównaniu z dawką 150 mg w grupie stosującej monoterapię symeprewirem.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i symeprewirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować darunawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach.	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-

	(hamowanie CYP3A)	prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir z rytonawirem	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81%¶ prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% ¶ aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem i rytonawirem	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany wzmocniony darunawir będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid. (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H2		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H2 nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te immunosupresanty zwiększy się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie jednocześnie stosowanego leku immunosupresyjnego. Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami	Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w

	rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie darunawiru/rytonawiru z metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{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 skojarzonego podawania z darunawirem/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu. [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Drospirenon Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg raz na dobę)	Nie badano z darunawirem i rytonawirem.	Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretyndron AUC ↓ 14% ^β noretyndron C _{min} ↓ 30% ^β noretyndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem i rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI OPIOIDÓW		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i naloksegolu jest przeciwwskazane.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafilem Syldenafilem Tadalafil Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	Skojarzone leczenie awanafilem i darunawirem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu. (hamowanie izoenzymu CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (pozajelitowo) Zolpidem	Nie badano. Leki sedatywne/nasenne są intensywnie metabolizowane przy udziale CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem/ rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych leków. Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Jeśli darunawir z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę

Midazolam (doustnie) Triazolam	możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce, jednocześnie z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LECZENIE PRZEDWCZESNEGO WYTRYSKU		
Dapoksetyna	Nie badano.	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z dapoksetyną jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Należy stosować ostrożnie. Należy monitorować reakcje nieporządane dla fezoterodyny lub solifenacyny, zmniejszenie dawki może być konieczne.

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

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Darunavir Synoptis z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy HIV PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

*Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dyzoproksylu tenofowiru w dawce 300 mg raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania

darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 2,613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem/rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę, u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje
<i>Zaburzenia naczyń</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 i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

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

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

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania darunawiru.

Postępowanie w przypadku przedawkowania darunawiru polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

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

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

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC₅₀ darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są oporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

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

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

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

	ARTEMIS 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 (ze wskazaniem odpowiednich genotypów wyjściowych/końcowych), u których rozwinęły się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym (ze wskazaniem odpowiednich fenotypów wyjściowych/końcowych), u których doszło do utraty wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w stosunku do stanu wyjściowego, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

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

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

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Synoptis 400 mg i 800 mg, tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

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

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

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) *versus* lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1.

W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

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

TITAN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /mL ^a	70.8% (211)	60.3% (179)	10.5% (2.9; 18.1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

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

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

ODIN			
Wyniki	Darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	Darunawir /rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/mL ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremą HIV-1 RNA (kopii/mL)			
< 100,000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100,000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą 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	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu AE	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
	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 %

^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 wiremą HIV-1 RNA < 50 kopii/mL, po zastosowaniu leczenia darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremą HIV-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/L (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV- 1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują darunawir podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitor(y) proteazy u

chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca inhibitor proteazy.

W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

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

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

^c 95% przedziały ufności.

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

Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/mL) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

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

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

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

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt Darunawir/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

- c „Pacjenci z nie/bez naiwnego stosowania ENF” to pacjenci, którzy nie stosowali ENF lub którzy stosowali ENF, ale nie po raz pierwszy
- d "Pacjenci z naiwnym stosowaniem ENF" to pacjenci, którzy po raz pierwszy stosowali ENF

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyki Produktów Lecznicych: Darunavir Synoptis 400 mg i 800 mg, tabletki oraz Darunavir Synoptis 100mg/ml zawiesina doustna.

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

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności darunawiru podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej. Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np. smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

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

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

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, które były poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

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

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

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

Ciąża i połóg

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. *alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

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

Wchłanianie

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

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

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

na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ciąża i połóg

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

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwwirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Poroż (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	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 dla AUC_{12h}

Farmakokinetyczne wyniki dotyczące całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwwirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Farmakokinetyka całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poroż (6-12 tygodni) (n=16)
C_{max} , ng/mL	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC_{24h} , ng.h/mL	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min} , ng/mL	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz

implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Microcelac 100 o składzie:

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K30

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Darunavir Synoptis, 75 mg, tabletki powlekane

Otoczka Coating (White) o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Darunavir Synoptis, 150 mg, tabletki powlekane

Otoczka Coating (White) o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Darunavir Synoptis, 300 mg, tabletki powlekane

Otoczka Coating (Orange-1) o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Darunavir Synoptis, 600 mg, tabletki powlekane

Otoczka Coating (Orange-1) o składzie:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

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 butelkę z HDPE z zakrętką z PP, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz uszczelnieniem.

Wielkości opakowań:

Darunavir Synoptis, 75 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 480 tabletek.

Darunavir Synoptis, 150 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 240 tabletek.

Darunavir Synoptis, 300 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 120 tabletek.

Darunavir Synoptis, 600 mg, tabletki powlekane

Jedna butelka zawierająca 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 65

02-255 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darunavir Synoptis, 75 mg Pozwolenie nr 25354

Darunavir Synoptis, 150 mg Pozwolenie nr 25355

Darunavir Synoptis, 300 mg Pozwolenie nr 25356

Darunavir Synoptis, 600 mg Pozwolenie nr 25358

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019.05.16

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2019.08.28