

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 83,34 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane [rozmiar: 17,2 mm x 8,5 mm]

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem „D” po jednej stronie i „600” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane 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, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u młodzieży i dzieci w wieku od 3 lat oraz o masie ciała co najmniej 15 kg.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytycznych do zastosowania darunawiru 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 leczniczym Darunavir Aurovitas nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki

zdrowotnej.

Dawkowanie

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

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z jedzeniem. Tabletki darunawiru 600 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę.

Stosowanie tabletek o mocy 75 mg i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki, jest właściwe w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na określone substancje barwiące, lub trudności w połknięciu tabletek o mocy 600 mg.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Darunavir Aurovitas w postaci tabletek o mocy 800 mg.

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 tabletki 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 młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kilogramów) u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

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

Schemat przyjmowania darunawiru 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 wiramia 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 produktu leczniczego Darunavir Aurovitas z małą dawką rytonawiru nie powinna być większa niż zalecana dawka dla dorosłych (600/100 mg dwa razy na dobę lub 800/100 mg raz na dobę).

Zalecana dawka darunawiru tabletki 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 rytonawir, roztwór doustny: 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 darunawir/rytonawir raz na dobę, a u dzieci i młodzieży, u których stosowano wcześniej terapię inhibitorem proteazy HIV zaleca się przyjmowanie schematu darunawir/rytonawir dwa razy na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki darunawiru i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki darunawiru 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-godzinym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę darunawiru z rytonawirem razem z jedzeniem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie więcej niż 4 godzin od przyjęcia leku, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej dawki darunawiru z rytonawirem do następnej pory przyjęcia leku według ustalonego, zwykłego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu darunawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (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 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 porodu. W czasie ciąży darunawir/rytonawir można stosować tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Sposób podawania

Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali produkt leczniczy Darunavir Aurovitas 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 silnych induktorów CYP3A, takich jak ryfampicyna 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 darunawiru 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 zalicza się np.:

- alfuzosynę;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradynę, chinidynę, ranolazyne;
- astemizol, terfenadynę;
- kolchicynę, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir/grazoprewir;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperidon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapinę, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania parenteralnie midazolamu, patrz punkt 4.5);
- sildenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatynę, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- tikagrelor (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Darunawir należy stosować zawsze doustnie z małą dawką rytonawiru, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych, oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru nie jest zalecane, a także 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 darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wirus 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 kładowymi HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Ciąża

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

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 dotyczących 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 do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórki 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 już poddawanych terapii, otrzymujących schematy leczenia 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 leczniczego Darunavir Aurovitas u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania darunawiru raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych dotyczących darunawiru z rytonawirem, obejmujących grupę 3 063 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 leczenia darunawirem/rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów podczas leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania poziomu AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia darunawirem/rytonawirem, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

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

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia 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 przeciwtretowirusowej (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 przeciwtretowirusowej. 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 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).

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

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane zawiera glikol propylenowy

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas, 600 mg, tabletki powlekane zawiera 83,34 mg glikolu propylenowego w każdej tabletce powlekanej. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

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.

Jednoczesne podawanie darunawiru/rytonawiru z produktami leczniczymi, które mają aktywny(-e) metabolit(-y) powstały(-e) przez CYP3A może powodować zmniejszenie stężenia tych aktywnych metabolitów(-ów) w osoczu, co może prowadzić do utraty ich działania leczniczego (patrz tabela interakcji poniżej).

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

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

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

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

Rytonawir hamuje białka transportowe glikoproteinę P, OATP1B1 oraz OATP1B3, tak więc jednoczesne podawanie z substratami tych białek może skutkować zwiększeniem stężeń tych substancji w osoczu (np. eteksylan 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 środki przeciwgrzybicze, takie 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 ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) 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.

W poniższej tabeli lista wymienionych interakcji pomiędzy lekami nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z darunawirem w celu uzyskania informacji dotyczących drogi metabolizmu, ścieżek interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC $\downarrow$ 22% dolutegrawir C_{24h} $\downarrow$ 38% dolutegrawir C_{max} $\downarrow$ 11% darunawir $\leftrightarrow$ * *Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	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 inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C_{min} $\leftrightarrow$ darunawir C_{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.

Tenofowir dizoproksyl 245 mg raz na dobę [‡]	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, dizoproksylem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą ogólnoustrojową lub chorobą nerek, lub jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina/tenofowir alafenamid	tenofowiru alafenamidu ↔ tenofowiru ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny/tenofowiru w skojarzeniu z alafenamidem tenofowiru wynosi 200/10 mg raz na dobę w przypadku stosowania łącznie ze małą dawką rytonawiru.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez dostosowania dawki.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg 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 hamowania CYP3A)	Może być wskazane monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. 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.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) – bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% #darunawir AUC ↔ #darunawir C _{min} ↔ #darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	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 indynawiru/rytonawiru 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawirem/darunawirem/rytonawirem 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	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 1000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C _{min} ↓ 42% #darunawir C _{max} ↓ 17%	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i

	sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawiru/rytonawiru 1000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem/darunawirem/rytonawirem 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawirem/rytonawirem 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	sakwinawirem.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru†0</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 lopinawirem/rytonawirem 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 z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONISTA RECEPTORÓW α₁-ADRENERGICZNYCH		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych należy się spodziewać, że darunawir powoduje zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru 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 i z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanilu i obserwacji pod kątem ryzyka wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWIARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon	Nie badano. Oczekuje się, że produkt darunawir będzie zwiększał stężenia leków przeciwyrytmicznych. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwyrytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce.

Amiodaron Beprydyl Dronedaron Chinidyna Ranolazyna		Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{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.
ANTYBIOTYK		
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 z darunawirem w skojarzeniu małą dawką rytonawiru. W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia zalecanej dawki.
LEKI PRZECIWKREPNICZE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK KRWI		
Apiksaban Rywaroksaban	Nie badano. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych [hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P].	Nie zaleca się stosowania wzmocnionego darunawiru z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg w dawce pojedynczej:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunawir/rytonawir: Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki DOAC, jeśli DOAC transportowany przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowany przez CYP3A4, w tym eteksylan dabigatranu i edoksaban, jest podawany jednocześnie z darunawirem/rytonawirem
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych,	Jednoczesne podawanie

Klopidogrel	jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorom może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P). Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciw płytkową klopidogrelu.	wzmocnionego darunawiru z tikagrelorom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych, na które nie ma wpływu hamowanie lub indukowanie 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 zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki. (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/rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania darunawiru/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 wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C_{min} ↓ 37% paroksetyna C_{max} ↓ 36% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #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
Sertralina 50 mg raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49%	

Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↓ 6% #darunawir C_{max} ↔ Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych. (Hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	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 i z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperidon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperidonu z 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	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (Hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie należy przekraczać dawki itrakonazolu 200 mg na dobę.
Klotrymazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrymazolu podawanego układowo i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej)	
LEKI STOSOWANE W LECZNIU DNY MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. (Hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P-gp).	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru

		(patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C_{min} ↔ dihydroartemizynina C_{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C_{min} ↑ 126% lumefantryna C_{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 13% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru 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 inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i ryfapentyny. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min} ** ↑ ND ryfabutyna C_{max} ** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% **suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-O-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-O-deacetylo-metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej.	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyny 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru/rytonawiru, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawir/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z

	(Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru stosowanego z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	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 Ewerolimus Irynotekan	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir 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. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.
LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYCZNE		
Kwetiapina	Oczekuje się zwiększenia stężeń leków przeciwpsychotycznych /neuroleptyków z powodu hamowania CYP3A przez darunawir.	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.
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (Hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru Jednoczesne podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i lurazydonu, pimozydu lub sertindolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów betaadrenergicznych w osoczu. (Hamowanie CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów betaadrenergicznych, i zaleca się rozważenie zmniejszenia ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina	Nie badano. Oczekuje się, że	Zaleca się monitorowanie

Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (Hamowanie CYP3A i (lub CYP2D6))	kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez 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 wziewnie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub wziewnie, wywołują zespół Cushinga i działają hamująco na nadnercza. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W trakcie jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem i małą dawką rytonawiru może wzrosnąć stężenie tych produktów leczniczych w osoczu, przez co może się zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne przyjmowanie wzmocnionego darunawiru z małą dawką rytonawiru i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych za pośrednictwem CYP3A może zwiększać ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga oraz hamowania czynności nadnerczy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko. W takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu, szczególnie w przypadku długotrwałego przyjmowania.
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (Indukcja CYP3A).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu ogólnie z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINY		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu. Należy się spodziewać, że bozentan powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu darunawiru i (lub) leku wzmacniającego jego właściwości farmakokinetyczne. (Indukcja CYP3A)	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV)		
<i>Inhibitory proteazy NS3-4A</i>		

Elbaswir/grazoprewir	Darunawir z rytonawirem w małych dawkach może powodować zwiększenie ekspozycji na grazoprewir. (Hamowanie CYP3A oraz OATP1B)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie rozważań teoretycznych zwiększenie dawki darunawiru może zwiększyć ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. [Hamowanie P-gp, BCRP I (lub) OATP1B1/3]	Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru wzmocnionego z glekaprewirem/pibrentaswirem.
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. (Hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie 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 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%	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i darunawiru z małymi

	[†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania.	dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych z darunawirem/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 H ₂ 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 leków immunosupresyjnych, gdy, stosuje się je jednocześnie. 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 rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w 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/rytonawirem	Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% ^β etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretynndron AUC ↓ 14% ^β noretynndron C _{min} ↓ 30% ^β noretynndron C _{max} ↔ ^β ^β z darunawirem/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.
ATAGONIŚCI OPIOIDÓW		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i naloksegolu jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na	Skojarzone leczenie awanafillem i darunawirem z małą dawką

Sildenafil Tadalafil Wardenafil	działanie sildenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego sildenafilu, jak i 25 mg sildenafilu podawanego w skojarzeniu z darunawirem i małymi dawkami rytonawiru.	rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z sildenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla sildenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Sildenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie sildenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia sildenafilu lub tadalafilu. (Hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z sildenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie sildenafilu 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 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.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi, i rozważyć mniejsze ich dawki. Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i triazolamem

Midazolam (doustnie) Triazolam	Jeśli postać parenteralna midazolamu jest podawana z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, może to skutkować znacznym zwiększeniem stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania parenteralnej postaci midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężeń midazolamu w osoczu.	jest przeciwwskazane. Jeśli darunawir z małą dawką rytonawiru jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Stosowanie darunawiru z triazolamem lub midazolamem podawanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne stosowanie darunawiru z dapoksetyną jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować ostrożnie. Monitorować działania niepożądane fezoterodyny lub solifenacyny, konieczne może być zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny.

Przeprowadzono badania z zastosowaniem darunawiru w dawce mniejszej niż zalecana albo w różnych schematach dawkowania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie”).

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

‡ Przeprowadzono badanie z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu fumaranu podawanym w dawce 300 mg raz na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas 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 w dawkach 600/100 mg dwa razy na dobę), u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. 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 w dawkach 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie darunawir/rytonawir w dawkach 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 w dawkach 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodnia.

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz zebrane

po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			wirus opryszczki		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia	zwiększenie liczby eozynofili we krwi	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia	dna, brak apetytu, zmniejszenie apetytu, spadek masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości, zwiększone łaknienie, nadmierne pragnienie, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		bezsenna	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy,	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej	
<i>Zaburzenia oka</i>			przekrwienie spojówek, suchota oka	zaburzenia widzenia	

Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy		
Zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpacje	
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła	wyciek wodnisty z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność wzdęcia i oddawanie wiatrów	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	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	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		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd	obrzęk naczyńnioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			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	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa [§]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			zaburzenia erekcji, ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, zmęczenie	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry	

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

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 raltegraviru 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/rytonawiru. 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).

Zaburzenia metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania 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, które otrzymywały darunawir raz na dobę w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

U 236 spośród leczonych uprzednio 1 968 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 produktu leczniczego Darunavir Aurovitas. Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Darunavir Aurovitas 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 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12}$ 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 EC₅₀ 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 (ang. *Fold Change*, FC) 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 odporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

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

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 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS 192 tydzień	ODIN 48 tydzień		TITAN 48 tydzień
	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	darunawir/ rytonawir 600/100 mg raz na dobę N=296	darunawir/ rytonawir 600/100 mg raz na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
	4/43	7/60	4/42	10/28

Mutacje RAM dla PI				
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *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 3 309 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 darunawiru 800 mg, tabletki.

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*

Badanie 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 dla 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 wirusologicznej na terapię darunawirem/rytonawirem 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 wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

Badanie 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 wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania ($\times 10^6/L$) ^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 wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę okazała się nie gorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 $\times 10^6/L$ (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż 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 darunawir po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach **POWER 1** i **POWER 2** łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
<i>Wyniki</i>	darunawir/ ritonawir 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	darunawir/ ritonawir 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 ($\times 10^6/L$) ^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.

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
	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 darunawir/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (krotnie change) EC50

^c „Pacjenci bez/nie stosujący ENF” są to pacjenci, którzy nie stosowali ENF lub którzy stosowali ENF, ale nie po raz pierwszy

^d „Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF” (ang. *with naïve use*), to są pacjenci, u których ENF stosowano po raz pierwszy

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej w wieku od 12 do 17 lat patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego darunawir 800 mg, tabletki.

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

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 przeciwtretowirusowej.

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.

Badanie DELPHI	
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	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 przzerwali 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 darunawirem/rytonawirem dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniejszej 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).

Badanie ARIEL		
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	Darunawir/rytonawir	
	10 kg to < 15 kg N=5	15 kg to < 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 rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny 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 darunawiru powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną 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 oksydacji. 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 darunawiru w fazie końcowej wynosi około 15 godzin, przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to samo dawkowanie raz na dobę może być stosowane u poddawanej wcześniejszej terapii młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/\text{L}$ (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 była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do < 18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir takie, jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie schematów dawkowania darunawiru/rytonawiru raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub wcześniej poddawanych terapii przeciwretrowirusowej lecz nie mających mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosiła < 100 000 kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosiła $\geq 100 \times 10^6/\text{L}$ (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 porodu. Jednakże dla niezwiązanego (t.j. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do porodu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży, w porównaniu z porodem.

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia $\pm$ SD)	Drugi trymestr ciąży (n=12)^a	Trzeci trymestr ciąży (n=12)	Poród (6-12 tygodni) (n=12)
$C_{\max}$, ng/ml	4668 $\pm$ 1097	5328 $\pm$ 1631	6659 $\pm$ 2364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39370 $\pm$ 9597	45880 $\pm$ 17360	56890 $\pm$ 26340
$C_{\min}$, ng/ml	1922 $\pm$ 825	2661 $\pm$ 1269	2851 $\pm$ 2216

^a n=11 for AUC_{12h}

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w porożu			
Parametry farmakokinetyczne	Drugi trymestr ciąży (n=17)	Trzeci trymestr ciąży (n=15)	Poród (6-12 tygodni) (n=16)

całkowitego darunawiru (mean ± SD)			
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia 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 na dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15. dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia na bodziec akustyczny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir

do wieku 23-26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5. a 11. dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowo-komórkowego 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 wątrobowo-komórkowe 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.

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (Typ-101)

Hydroksypropyloceluloza

Krospowidon (Typ-B)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Gotowy do użycia materiał powlekający (kolor biały):

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Darunavir Aurovitas jest dostępny w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium i białej nieprzezroczystej butelce z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 30, 50, 60, 90, 100 i 120 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE: 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26745

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-12-01

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-09-15