ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane
Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane

Żółtobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem S1 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane

Brązowo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem S3 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 20 x 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Darunavir Krka stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Darunavir Krka w dawce 400 mg i 800 mg można stosować w celu zapewnienia odpowiednich schematów dawkowania w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, którzy:
- nie stosowali wcześniej terapii antyretrowirusowej (ART) (patrz punkt 4.2);
- stosowali wcześniej terapię ART i nie mają mutacji związanych z opornością na darunawir (DRV-RAM), i u których wiremia RNA HIV-1 w osoczu wynosi <100 000 kopii/ml i liczba komórek CD4+ ≥100 komórek x 10^6/l. Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia darunawirem u pacjentów wcześniej leczonych ART, stosowanie darunawiru powinno być ukierunkowane badaniami genotypowymi (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia darunawirem nie zmieniali dawek leku, sposobu podawania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy rytonawir jest stosowany jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Dlatego darunawir może mieć różne przeciwwskazania i zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowania z innymi produktami leczniczymi w zależności od tego, czy związek jest wzmocniony rytonawirem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Dawkowanie
Darunawir należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru, stosownie do przypadku.

Ten produkt leczniczy jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych i dlatego nie jest odpowiedni dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek w całości, na przykład małych dzieci. W celu stosowania u tych pacjentów należy sprawdzić dostępność bardziej odpowiednich preparatów zawierających darunawir.

Dorośli pacjenci niestosujący wcześniej terapii ART
Zalecany schemat dawkowania wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, podczas posiłku. Do utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę można stosować tabletki Darunavir Krka 400 mg i 800 mg.

Dorośli pacjenci stosujący wcześniej terapię ART
Zalecane schematy dawkowania są następujące:
- u pacjentów leczonych wcześniej ART, u których nie występują mutacje związane z opornością na darunawir (DRV-RAM)* oraz u których wiremia RNA HIV-1 w osoczu wynosi <100 000 kopii/ml i liczba komórek CD4+ ≥100 komórek x 10^6/l (patrz punkt 4.1) można stosować schemat leczenia 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, przyjmowane podczas posiłku. Produkt leczniczy Darunavir Krka 400 mg i 800 mg, tabletki można stosować do utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę;
- u wszystkich innych pacjentów leczonych wcześniej ART lub, gdy nie jest dostępne badanie genotypu HIV-1, zalecany schemat dawkowania wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę podczas posiłku. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla Darunavir Krka 600 mg, tabletki.

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których nie stosowano wcześniej terapii ART
Zalecany schemat dawkowania wynosi 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, przyjmowane podczas posiłku.

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów), u których stosowano wcześniej terapię ART
Zalecane schematy dawkowania są następujące:
- u pacjentów leczonych wcześniej ART, bez DRV-RAM* i u których wiremia RNA HIV-1 w osoczu wynosi <100 000 kopii/ml i liczba komórek CD4+ ≥100 komórek x 10^6/l (patrz punkt 4.1) schemat dawkowania to 800 mg darunawiru raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, przyjmowane z posiłkiem. Do utworzenia schematu dawkowania 800 mg raz na dobę można stosować tabletki Darunavir Krka 400 mg i 800 mg. Nie ustalono dawki innego środka poprawiającego właściwości farmakokinetyczne do stosowania z darunawirem u dzieci w wieku poniżej 12 lat;
- u wszystkich innych pacjentów leczonych wcześniej ART lub, gdy nie jest dostępne badanie genotypowe HIV-1, zalecany schemat dawkowania opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Krka 600 mg tabletki.

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

Zalecenia w przypadku pominięcia dawek
Jeśli dawka dobowa darunawiru i (lub) rytonawiru nie zostanie przyjęta w ciągu 12 godzin od czasu, w którym jest zwykle przyjmowana, należy poinstruować pacjentów, aby przyjęli przepisane dawki darunawiru i rytonawiru z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Powyższe wytyczne są oparte na okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i zalecanym odstępie między dawkami wynoszącym około 24 godzin.

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego 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 przyjęciaproduktu leczniczego, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki darunawiru z rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego darunawir należy stosować z zachowaniem ostrożności w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowanie 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 podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów należy zachować ostrożność. 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
Nie ma konieczności dostosowania dawki darunawiru/rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować produktu leczniczego Darunavir Krka u dzieci:
- poniżej 3 lat, ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3), lub
- poniżej 15 kg masy ciała, gdyż nie ustalono dawkowania u wystarczającej liczby pacjentów w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Zalecenia dotyczące stosowania dawek u dzieci znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Krka 600 mg, tabletki.

Ciąża i poród
Nie ma konieczności dostosowania dawki darunawiru/rytonawiru podczas ciąży i po porodzie. Darunawir/rytonawir należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.4, 4.6 i 5.2).

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii darunawirem/kobicystatem w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii

darunawirem z kobicystatem należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir z rytonawirem.

Sposób podawania
Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali darunawir 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.

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

Jednoczesne leczenie którymkolwiek z poniższych produktów leczniczych ze względu na spodziewane zmniejszenie stężenia darunawiru, rytonawiru i kobicystatu w osoczu oraz możliwość utraty efektu terapeutycznego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem:
- produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir (patrz punkt 4.5);
- silne induktory CYP3A, ryfampicyna i preparaty ziołowe zawierające dziurawiec *(Hypericum perforatum)*. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie zmniejsza stężenie osoczowe darunawiru, rytonawiru i kobicystatu, co może prowadzić do utraty efektu terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dotyczy darunawiru wzmocnionego kobicystatem, lecz nie rytonawirem:
- darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem. Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A jest przeciwwskazane, ponieważ mogą one zmniejszać ekspozycję na kobicystat i darunawir, co prowadzi do utraty efektu terapeutycznego.
  Silne induktory CYP3A obejmują, np. karbamazepinę, fenobarbital i fenytoinę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Darunawir wzmocniony rytonawirem lub kobicystatem hamuje eliminację substancji czynnych, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A, co powoduje zwiększoną ekspozycję na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Z tego względu jednoczesne stosowanie takich produktów leczniczych, których wysokie stężenie w osoczu skutkuje poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami niepożądanymi, jest przeciwwskazane (dotyczy darunawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem). Do tych substancji czynnych należą, np.:
- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;

- symwastatyna, 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 zawsze podawać doustnie z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru jako środka poprawiającego właściwości farmakokinetyczne oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.2). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia darunawirem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego, odpowiednio kobicystatu lub rytonawiru.

Zwiększenie dawki rytonawiru z zalecanej w punkcie 4.2 nie miało istotnego wpływu na stężenie darunawiru. Nie zaleca się zmiany dawki kobicystatu lub rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α1. Wiązanie z tym białkiem jest zależnym od stężenia wskaźnikiem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α1 (patrz punkt 4.5).

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

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

Dzieci i młodzież

Darunawir nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 i 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 produkty lecznicze, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania darunawiru u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia darunawirem pacjentów w

podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

Podczas programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru (N=3 063) u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko (<0,1%) zgłaszano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) oraz zespół Stevensa-Johnsona, zaś po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Darunawir należy odstawić natychmiast w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować, między innymi, 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 już wcześniej poddawanych terapii schematami darunawir/rytonawir + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

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

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania darunawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru (N=3063) u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru 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 stosowanym w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru należy przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia.
Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania aminotransferazy asparaginianowej/ aminotransferazy alaninowej (AspAT/AlAT) u pacjentów ze współistniejącym pierwotnym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością wątroby lub u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przed podaniem wzrasta, szczególnie podczas pierwszych kilku miesięcy stosowania darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru.

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 zabarwienie moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności darunawiru u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego darunawir jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
Ze względu na zwiększenie stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu, darunawir należy stosować z zachowaniem ostrożności 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 dostosowywanie dawki dla darunawiru/rytonawiru. Ponieważ darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że zostaną one usunięte w znacznym zakresie podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego nie jest konieczne stosowanie specjalnych środków ostrożności ani dostosowywanie dawki u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących kobicystatu u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można ustalić zaleceń do stosowania darunawiru/kobicystatu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Kobicystat zmniejsza szacowany klirens kreatyniny z powodu hamowania wydzielania kanalikowego kreatyniny. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli darunawir z kobicystatem podaje się pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny stosowany jest w celu dostosowania dawek jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2 i Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kobicystatu).

Obecnie brak jest wystarczających danych, aby ustalić, czy jednoczesne podawanie dyzoproksylu tenofowiru i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących czynności nerek w porównaniu ze schematami leczenia obejmującymi dyzoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią
Zgłaszano występowanie nasilonych 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 je, jeśli uprzednio zostało przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może 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

Chociaż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI), odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy,* CART).
Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarskiej w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

Wzmacniacz farmakokinetyczny i produkty leczniczetowarzyszące
Darunawir ma różne profile interakcji w zależności od tego, czy związek jest wzmocniony rytonawirem czy też kobicystatem:

- Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej czuły na indukcję CYP3A: jednoczesne stosowanie darunawiru/kobicystatu i silnych induktorów CYP3A jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), a jednoczesne stosowanie słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu z lopinawirem/rytonawirem, ryfampicyną i produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum)* jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie ma działania indukującego na enzymy lub białka transportowe (patrz punkt 4.5). W przypadku zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze dwa tygodnie leczenia darunawirem/kobicystatem, szczególnie jeśli podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego zwiększano lub dostosowywano dawkę któregokolwiek z równocześnie podawanych produktów leczniczych. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki podawanego jednocześnieproduktu leczniczego.

Skojarzenie efawirenzu ze wzmocnionym darunawirem może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z darunawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawiru z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Darunavir Krka 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Profil interakcji darunawiru może się różnić w zależności od tego, czy rytonawir, czy też kobicystat

jest stosowany jako wzmacniacz farmakokinetyczny. Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania darunawiru i innych produktów leczniczych mogą się różnić w zależności od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem, czy też kobicystatem (patrz punkty 4.3 i 4.4), ostrożność wymagana jest również podczas pierwszego leczenia w przypadku zmiany wzmacniacza farmakokinetycznego z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

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

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia tych związków w osoczu krwi, a w konsekwencji darunawiru, prowadząc do utraty efektu terapeutycznego i możliwego rozwoju oporności (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory CYP3A, które są przeciwwskazane, obejmują ryfampicynę, dziurawiec zwyczajny i lopinawir.

Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz konieczne jest zachowanie ostrożności. Interakcje te opisane są w poniższej tabeli interakcji (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol).

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

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A, a jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A może spowodować subterapeutyczną ekspozycję na darunawir. Darunawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukcję CYP3A niż darunawir wzmocniony rytonawirem: jednoczesne podawanie darunawiru/kobicystatu z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A (np. ziele dziurawca, ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru/kobicystatu ze słabymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenz, etrawiryna, newirapina, flutykazon i bozentan) (patrz tabela interakcji poniżej).

W przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 obowiązują te same zalecenia, niezależnie od tego, czy darunawir jest wzmacniany rytonawirem, czy kobicystatem (patrz punkt powyżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

Darunawir i rytonawir są inhibitorami CYP3A, CYP2D6 i P-gp. Jednoczesne podawanie darunawiru/rytonawiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP3A i (lub) CYP2D6 lub transportowane przez P-gp, może powodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane.

Darunawiru podawanego razem z małą dawką rytonawiru nie wolno łączyć z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększona ekspozycja układowa wiąże się z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami niepożądanymi (wąski indeks terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

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

Ogólnym skutkiem wzmocnienia farmakokinetycznego przez rytonawir był około 14-krotny wzrost ogólnoustrojowej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego darunawir może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu ze wzmacniaczem farmakokinetycznym (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W badaniu klinicznym wykorzystującym mieszaninę produktów leczniczych metabolizowanych przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazano wzrost aktywności CYP2C9 i CYP2C19 oraz hamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru/rytonawiru, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP2D6 (takimi jak flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, co może nasilać lub przedłużać ich działanie terapeutyczne oraz reakcje niepożądane. Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna) i CYP2C19 (takimi jak metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 był badany tylko *in vitro*, jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszoną ekspozycję układową na te produkty lecznicze, co może zmniejszyć lub skrócić ich efekt terapeutyczny.

Rytonawir hamuje białka transportowe glikoproteinę-P, OATP1B1 i OATP1B3, a jednoczesne podawanie z substratami tych transporterów może spowodować zwiększenie stężenia tych związków w osoczu (np. eteksylanu dabigatranu, digoksyny, statyn i bozentanu; patrz tabela interakcji poniżej).

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony kobicystatem

Zalecenia dotyczące darunawiru wzmocnionego rytonawirem są podobne do zaleceń dla darunawiru wzmocnionego kobicystatem w odniesieniu do substratów CYP3A4, CYP2D6, glikoproteiny P, OATP1B1 i OATP1B3 (patrz przeciwwskazania i zalecenia przedstawione w podpunkcie powyżej). Kobicystat w dawce 150 mg, podawany z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę, zwiększa parametry farmakokinetyczne darunawiru w sposób porównywalny do rytonawiru (patrz punkt 5.2).

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. W celu uzyskania dalszych informacji na temat kobicystatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabela interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Kilka badań dotyczących interakcji (oznaczonych [#] w poniższej tabeli) przeprowadzono dla niższych niż zalecane dawek darunawiru lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). W związku z tym wpływ na jednocześnie podawane produkty lecznicze może być niedoszacowany i wskazany może być kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy rytonawir lub kobicystat są stosowane jako wzmacniacze farmakokinetyczne. Dlatego darunawir może mieć inne zalecenia dotyczące jednoczesnego przyjmowaniaz innymi produktami leczniczymi, w zależności od tego, czy związek jest wzmocniony rytonawirem, czy też kobicystatem. Żadnego z badań interakcji przedstawionych w tabeli nie przeprowadzono z darunawirem wzmocnionym kobicystatem. Obowiązują te same zalecenia, o ile nie wskazano inaczej. W celu uzyskania dalszych informacji na temat kobicystatu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

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

W poniższej tabeli podano konkretny wzmacniacz farmakokinetyczny, gdy wyszczególnione zalecenia są różne. Gdy zalecenie jest takie samo dla darunawiru podawanego razem z małą dawką rytonawiru lub kobicystatu, stosuje się określenie „wzmocniony darunawir".

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

Tabela 1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	**Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C_{24h} ↓ 38% dolutegrawir C_{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Wzmocniony darunawir i dolutegrawir można stosować bez zmiany 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. Wzmocniony darunawir w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	Wzmocniony darunawir i dydanozynę można stosować bez konieczności dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na czczo, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu wzmocnionego darunawiru, który przyjmuje się z posiłkiem.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C_{min} ↑ 24% #darunawir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Może być wskazane monitorowanie czynności nerek, gdy podaje się wzmocniony darunawir w skojarzeniu z dyzoproksylem tenofowiru, szczególnie u pacjentów z współistniejącymi chorobami ogólnoustrojowymi lub chorobami nerek, lub u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki. Darunawir podawany razem z kobicystatem obniża klirens

		kreatyniny. Patrz punkt 4.4, jeśli klirens kreatyniny stosowany jest w celu dostosowania dawki dyzoproksylu tenofowiru.
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania ze wzmocnionym darunawirem.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które są wydalane głównie drogą nerek oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy tymi związkami i wzmocnionym darunawirem.	Wzmocniony darunawir może być stosowany z tymi NRTI bez zmiany dawki. Darunawir podawany razem z kobicystatem obniża klirens kreatyniny. Należy zapoznać się z punktem 4.4, jeśli stosuje się klirens kreatyniny w celu dostosowania dawki emtrycytabiny lub lamiwudyny.
Nienukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C_{min} ↑ 17% efawirenz C_{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efawirenzu na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawiru na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie ośrodkowego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu z darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli efawirenz ma być użyty w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (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. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.4).
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. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.4).

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 wzmocnionego darunawiru z rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) - bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru†		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% #darunawr AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300/100 mg raz na dobę *vs.* atazanawir 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 *vs*. darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Darunawir podawany razem z małą dawką rytonawiru i atazanawirem można stosować bez modyfikacji dawki. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, który wymaga wzmocnienia farmakokinetycznego przez jednoczesne podawanie z inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
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 *vs*. indynawir/darunawir/rytonawir 800 /400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę *vs.* darunawir/rytonawir 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 indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, który wymaga wzmocnienia farmakokinetycznego przez jednoczesne podawanie z inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% #darunawir C_{max} ↓ 17% sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawiru/rytonawiru 1000/100 mg dwa razy na dobę *vs.* sakwinawir/darunawir/rytonawir 1000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę *vs*. darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem. Darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym, który wymaga wzmocnienia farmakokinetycznego przez jednoczesne podawanie z inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory proteazy HIV (PI) - w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru†		
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	Ze względu na zmniejszenie ekspozycji (AUC) na darunawir o 40%, nie ustalono odpowiednich dawek dla skojarzenia. Dlatego jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i produktu złożonego lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C_{min} ND marawirok C_{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania ze wzmocnionym darunawirem.
ANTAGONISTA RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że darunawir zwiększy stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A i dlatego może być hamowany przez wzmocniony darunawir.	Jednoczesne stosowanie ze wzmocnionym darunawirem może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i monitorowania ryzyka przedłużonej lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir zwiększy stężenie leków przeciwarytmicznych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg w dawce pojedynczej	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C_{min} ND digoksyna C_{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Ponieważ digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny, zaleca się początkowo najmniejszą dawkę digoksyny w przypadku podawania digoksyny pacjentom otrzymującym wzmocniony darunawir. Dawkę digoksyny należy ostrożnie zwiększać, do uzyskania pożądanego

		efektu klinicznego, oceniając jednocześnie ogólny stan kliniczny pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C_{min} ↑ 174% klarytromycyna C_{max} ↑ 26% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C_{min} ↑ 1% #darunawir C_{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne podczas stosowania z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność przy podawaniu klarytromycyny w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy sprawdzić zalecaną dawkę w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla klarytromycyny.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
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% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	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. Darunawir/kobicystat: Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z darunawirem/kobicystatem.
Tikagrelor	Na podstawie rozważań teoretycznych, jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwpłytkową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwpłytkowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny ze wzmocnionym darunawirem.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego farmakokinetycznego wzmacniacza. (indukcja enzymów CYP450)	Darunawir podawany razem z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany w skojarzeniu z tymi lekami. Stosowanie tych leków z darunawirem/kobicystatem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C_{min} ↑ 54% karbamazepina C_{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 15% darunawir C_{max} ↔	Nie zaleca się dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru. Jeśli istnieje potrzeba połączenia darunawiru z rytonawirem i karbamazepiną, należy monitorować pacjentów w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych związanych z karbamazepiną. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może wymagać zmniejszenia o 25% do 50% w obecności darunawiru z rytonawirem. Nie zaleca się stosowania karbamazepiny przy jednoczesnym podawaniu darunawiru z kobicystatem (patrz punkt 4.3).
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 Sertralina 50 mg raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C_{min} ↓ 37% paroksetyna C_{max} ↓ 36% [#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#]darunawir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49%	Jeśli leki przeciwdepresyjne są podawane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, zalecane jest dostosowanie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę odpowiedzi przeciwdepresyjnej. Ponadto, pacjenci przyjmujący stałą dawkę tych leków

Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	sertralina C_{max} ↓ 44% #darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↓ 6% #darunawir C_{max} ↔ W przeciwieństwie do danych dotyczących darunawiru/rytonawiru, darunawir/kobicystat może nasilać stężenia leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A). Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenie leku przeciwdepresyjnego. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie wzmocnionym darunawirem, powinni być monitorowani pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Nie badano. Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem spowoduje zwiększenie stężenia metforminy w osoczu. (hamowanie MATE 1)	U pacjentów przyjmujących darunawir jednocześnie z kobicystatem zaleca się staranne monitorowanie pacjenta i dostosowanie dawki metforminy. (nie dotyczy darunawiru podawanego z rytonawirem)
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperydon	Nie badano.	Jednoczesne podawanie domperydonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZWECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450) Stężenie worykonazolu może zwiększać się lub zmniejszać podczas jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem. (hamowanie enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy łączyć ze wzmocnionym darunawirem, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Wzmocniony darunawir może zwiększać stężenie leku przeciwgrzybiczego 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 PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i wzmocnionego darunawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. (hamowanie CYP3A i (lub) P-gp)	U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli wymagane jest leczenie za pomocą wzmocnionego darunawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby kolchicyna ze wzmocnionym darunawirem jest przeciwwskazana (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 wzmocnionego darunawiru i artemeteru z lumefantryną nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.
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 przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450).W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania ryfapentyny i wzmocnionego darunawiru. Skojarzone podawanie ryfampicyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC** ↑ 55% ryfabutyna C_{min}** ↑ ND ryfabutyna C_{max}** ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ** suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-*O*-deacetyl-metabolit) Badanie dotyczące interakcji wykazało porównywalną układową ekspozycję dobową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w	Należy zmniejszyć stosowanie dawek ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny u pacjentów przyjmujących skojarzenie darunawiru z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne

	dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z rytonawirem/darunawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję dobową 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. Brak jest danych porównawczych z dawką 150 mg jeden raz na dobę. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Obserwowano wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej na darunawir przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru, stosowanym ze 100 mg rytonawiru i ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę).	zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru z rytonawirem, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawiru z rytonawirem. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg na dobę. Nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfabutyny z darunawirem/kobicystatem.
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 się zwiększać podczas podawania w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania któregoś z tych leków przeciwnowotworowych ze wzmocnionym darunawirem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i wzmocnionego darunawiru.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń leków przeciwpsychotycznych w osoczu przez wzmocniony darunawir. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A i CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania ze wzmocnionym darunawirem. Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z

Pimozyd Sertindol		lurazydonem, pimozydem lub sertindolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Tymolol	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	Podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych zaleca się monitorowanie kliniczne. Należy rozważyć niższą dawkę antagonisty.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że wzmocniony darunawir może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych, gdy leki te są przyjmowane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutykazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutykazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutykazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). W przypadku wdychania flutykazonu można spodziewać się większych efektów. U pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutykazon donosowo lub we wziewie zgłaszano ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidowe obejmujące zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutykazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem, co powoduje zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania), które są metabolizowane przez CYP3A może zwiększać ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidowych, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przeważają nad ryzykiem. W takim przypadku należy monitorować pacjentów pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidowego. Należy wziąć pod uwagę alternatywne kortykosteroidy, które są mniej zależne od metabolizmu CYP3A, np. beklometazon, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.
Deksametazon (ogólnoustrojowy)	Nie badano. Deksametazon może zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania ogólnoustrojowego deksametazonu w połączeniu ze wzmocnionym darunawirem.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia	Podczas jednoczesnego stosowania z darunawirem i rytonawirem w małych dawkach należy kontrolować

	bozentanu. Oczekuje się, że bozentan zmniejszy stężenie darunawiru i (lub) jego wzmacniacza farmakokinetycznego w osoczu. (indukcja CYP3A)	tolerancję bozentanu u danego pacjenta. Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z kobicystatem i bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
Inhibitory proteazy NS3-4A		
Elbaswir/grazoprewir	Wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru lub jego wzmacniacza farmakologicznego w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować wzmocnionego darunawiru z produktami zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i, w razie możliwości, sprawdzić miano wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ ziela 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 będą znacznie podwyższone, podczas podawania jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny lub symwastatyny w osoczu może powodować miopatię, w tym rabdomiolizę. Z tego powodu, skojarzone stosowanie wzmocnionego darunawiru z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4-krotnie atorwastatyna C_{min} ↑ ≈5,5-10-krotnie atorwastatyna C_{max} ↑ ≈2-krotnie [#]darunawir z rytonawirem atorwastatyna AUC ↑ 290% [Ω] atorwastatyna C_{max} ↑ 319% [Ω] atorwastatyna C_{min} ND [Ω] [Ω] z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy konieczne jest podawanie atorwastatyny ze wzmocnionym darunawirem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki atorwastatyny wynoszącej 10 mg raz na dobę. Stopniowy wzrost dawki atorwastatyny można dostosować do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81%[¶] prawastatyna C_{min} ND prawastatyna C_{max} ↑ 63% [¶] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i wzmocnionego darunawiru, zaleca się rozpoczęcie od najniższej możliwej

	ograniczonej grupie uczestników badania	dawki prawastatyny i jej stopniowe dostosowanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rosuwastatyna AUC ↑ 48%‖ rosuwastatyna C_{max} ↑ 144%‖ ‖ na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem rozuwastyna AUC ↑ 93%§ rozuwastyna C_{max} ↑ 277%§ rozuwastyna C_{min} ND§ § z darunawirem z kobicystatem 800/150 mg	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i wzmocnionego darunawiru, zaleca się rozpoczynanie od najniższej możliwej dawki rozuwastatyny i jej stopniowe dostosowanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczenym 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 H_2		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #darunawir C_{max} ↔	Wzmocniony darunawir można podawać jednocześnie z antagonistami receptora H_2 bez konieczności modyfikawania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te leki immunosupresyjne zwiększy się podczas jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru. (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA DO STOSOWANIA WZIEWNEGO		
Salmeterol	Nie badano. Jednoczesne podawanie salmeterolu i wzmocnionego darunawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru 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 PRZECIWBÓLOWE/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% darunawir/kobicystat, w przeciwieństwie, może zwiększać stężenia metadonu w osoczu (patrz: ChPL dla kobicystatu).	Nie ma konieczności dostosowania dawki metadonu podczas rozpoczynania jednoczesnego podawania ze wzmocnionym darunawirem. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki metadonu podczas jednoczesnego długotrwałego podawania. Dlatego

		zaleca się monitorowanie kliniczne, ponieważ u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie leczenia podtrzymującego.
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 ze wzmocnionym darunawirem, ale 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)	drospirenon AUC ↑ 58%[€] drospirenon C_{min} ND[€] drospirenon C_{max} ↑ 15%[€] etynyloestradiol AUC ↓ 30%[€] etynyloestradiol C_{min} ND[€] etynyloestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] z darunawirem z kobicystatem	Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44%[β] etynyloestradiol C_{min} ↓ 62%[β] etynyloestradiol C_{max} ↓ 32%[β] noretyndron AUC ↓ 14%[β] noretyndron C_{min} ↓ 30%[β] noretyndron C_{max} ↔[β] [β] z darunawirem z rytonawirem	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, gdy estrogenowe środki antykoncepcyjne są podawane jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej powinny być klinicznie monitorowane w celu wykrycia oznak niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu interakcji [#] obserwowano porównywalną ogólnoustrojową ekspozycję na syldenafil w przypadku jednorazowego zażycia 100 mg syldenafilu w monoterapii i jednorazowego zażycia 25 mg syldenafilu podawanego jednocześnie z darunawirem i niską dawką rytonawiru.	Połączenie awanafilu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji ze wzmocnionym darunawirem. W przypadku, gdy wskazane jest równoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru z syldenafilem, wardenafilem lub

		tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Jednoczesne stosowanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i wzmocnionego darunawiru może zwiększać stężenie syldenafilu lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu ze wzmocnionym darunawirem. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (w tym zaburzenia widzenia, niedociśnienie, długotrwała erekcja i omdlenia). Dlatego jednoczesne stosowanie wzmocnionego darunawiru i syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ze wzmocnionym darunawirem.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#]darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem Midazolam (doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki uspokajające/nasenne są intensywnie metabolizowane przez CYP3A. Jednoczesne podawanie ze wzmocnionym darunawirem może spowodować znaczny wzrost stężenia tych leków. Jeśli pozajelitowy midazolam jest podawany jednocześnie ze wzmocnionym darunawirem, może to spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania pozajelitowego midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwy 3-4-krotny wzrost stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy wzmocniony darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami uspokajającymi/nasennymi i rozważyć mniejsze ich dawki. Jeśli midazolam jest podawany pozajelitowo jednocześnie ze ze wzmocnionym darunawirem, powinien być podawany na oddziale intensywnej terapii (OIT) lub podobnym miejscu, zapewniającym ścisłe monitorowanie kliniczne i odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku depresji oddechowej i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza, jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę. Stosowanie wzmocnionego darunawiru z triazolamem lub doustnym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie dapoksetyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny.

[#] Badania przeprowadzano z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

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 obsługiwania maszyn

Darunawir w połączeniu z kobicystatem lub rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir podawany jednocześnie z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych (obejmujących grupę N=2613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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 800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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 800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Podczas badania klinicznego III fazy GS-US-216-130 z darunawirem/kobicystatem (N=313 pacjentów wcześniej nieleczonych oraz leczonych) u 66,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Średni czas leczenia wynosił 58,4 tygodnia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Poważne działania niepożądane to: cukrzyca, nadwrażliwość (na lek), zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej, wysypka i wymioty.

Informacje na temat kobicystatu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kobicystatu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC) oraz kategorią częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: 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) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Kategoria częstości	Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
niezbyt często	wirus opryszczki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
Zaburzenia endokrynologiczne	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Zaburzenia psychiczne	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
Zaburzenia oka	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpitacje
Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubinyw moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa[§]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

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

Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów związane z przyjmowaniem darunawiru/kobicystatu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	
często	niezwykłe sny
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, bóle brzucha, wzdęcia, niestrawność, wiatry, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona

	wysypka i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk naczynioruchowy, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często	bóle mięśni
niezbyt często	martwica kości*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
rzadko	nefropatia kryształowa*§
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie
niezbyt często	astenia
Badania	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* te działania niepożądane nie zostały zgłoszone w badaniach klinicznych z użyciem darunawiru/kobicystatu, ale zostały odnotowane podczas leczenia darunawirem/rytonawirem i można ich oczekiwać również w przypadku darunawiru/kobicystatu.

§ 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 jednoramiennym badaniu oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innymi lekami przeciwretrowirusowymi, 2,2% pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI,

zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko rabdomiolizy.

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie watroby), 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 z hemofilią otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania darunawiru z rytonawirem u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z trzech badań II fazy. Badano następujące populacje pacjentów (patrz punkt 5.1):
- 80 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii ART, którym podawano darunawir w postaci tabletek, w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi;
- 21 pacjentów w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała od 10 kg do <20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii ART, którzy otrzymywali darunawir w postaci zawiesiny doustnej, w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dwa razy na dobę oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi;
- 12 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg niepoddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którzy otrzymywali darunawir raz na dobę w postaci tabletek, w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C
U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową, jak i podczas 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego 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 x 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 cząstek wirusowych.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (>3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (zakres: 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 proteazy.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART (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 EC_{50} (FC) darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący, odpowiednio, 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤10 są wrażliwe; izolaty z FC >10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC >40 są oporne (patrz: Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat 600 mg darunawiru z 100 mg rytonawiru 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 obserwowuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej terapii ART, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami ART.

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

Tabela 4. Rozwój mutacji HIV-1 i utrata wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologicznego w punktach końcowych badań ARTEMIS, ODIN i TITAN.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje[b] w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/39	0/56	0/40	0/22

typranawir	0/39	0/58	0/41	1/25

[a] zgodnie z algorytmem *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 było mniejsze niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy oporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy (PI).

W niepowodzeniach wirusologicznych próby GS-US-216-130 nie zaobserwowano oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy (PI) HIV.

Wyniki badań klinicznych

Działanie farmakokinetyczne wzmacniacza innego niż rytonawir na darunawir oceniano w badaniu I fazy u zdrowych osób, którym podawano darunawir 800 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę lub innym środkiem wzmacniającym działanie farmakokinetyczne. Parametry farmakokinetyczne darunawiru w stanie stacjonarnym były porównywalne po wzmocnieniu rytonawirem.

Dorośli pacjenci

Skuteczność darunawiru 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów nie poddawanych wcześniejszej terapii ART
Dowody skuteczności leczenia darunawirem/rytonawirem 800 mg/100 mg raz na dobę są oparte na analizie danych ze 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy *ARTEMIS* u pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, zakażonych HIV-1, porównującego darunawir z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę z lopinawirem/rytonawirem 800/200 mg na dobę (podawany w schemacie dwa razy na dobę lub raz na dobę). Obydwa ramiona wykorzystywały stały schemat tła obejmujący fumaran dizoproksylu tenofowiru 300 mg raz na dobę i emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące skuteczności z 48-tygodniowej i 96-tygodniowej analizy z badania *ARTEMIS*:

Tabela 5. Dane dotyczące skuteczności z 48-tygodniowego i 96-tygodniowej analizy z badania ARTEMIS.

ARTEMIS						
	Tydzień 48.[a]			Tydzień 96.[b]		
Wyniki	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	Darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml[c] Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Z wyjściowym	85,8%	84,5%	1,3%	80,5%	75,2%	5,3%

HIV-RNA <100 000	(194/226)	(191/226)	(-5,2; 7,9)[d]	(182/226)	(170/226)	(-2,3; 13,0)[d]
Z wyjściowym HIV-RNA ≥100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ <200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ ≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
średnia zmiana liczby komórek CD4+ od wartości wyjściowej (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

[a] Dane oparte na analizach w 48. tygodniu

[b] Dane oparte na analizach w 96. tygodniu

[c] Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR

[d] Na podstawie normalnego przybliżenia do różnicy w % odpowiedzi

[e] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przerwali przedwcześnie, przypisano zmianę równą 0

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na terapię darunawirem/rytonawirem, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem RNA HIV-1 w osoczu <50 kopii/ml wykazano (przy założonym marginesie *non inferiority* równym 12%), w obu populacjach Intent-To-Treat (ITT) i *On Protocol* (OP) w 48-tygodniowej analizie. Wyniki te zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność darunawiru 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART
Badanie ***ODIN*** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę z darunawirem/rytonawirem 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 zoptymalizowany schemat tła OBR składający się z ≥2 leków NRTI.

Tabela 6. Dane dotyczące skuteczności z badania ODIN.

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) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)

≥100,000			
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10^6/l) ≥100 <100	 75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	 72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Z kladem HIV-1 Typ B Typ AE Typ C Inne[c]	 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	 6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR

[b] Na podstawie normalnego przybliżenia różnicy w % odpowiedzi

[c] Klasy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

[d] Różnica w 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 darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*), w porównaniu do schematu darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

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

Młodzież

Młodzież w wieku od 12 lat do <18 lat i wadze co najmniej 40 kg nie poddawanych wcześniej terapii ART

DIONE jest otwartym badaniem II fazy oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru podawanego z małą dawką rytonawiru u 12 pacjentów zarażonych HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat i ważących co najmniej 40 kg, nie poddawanych wcześniej terapii ART. Pacjenci ci otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 $\log_{10}$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Tabela 7. Dane dotyczące skuteczności z badania DIONE.

DIONE	
Wyniki w 48. tygodniu	darunawir/rytonawir N=12
HIV-1 RNA <50 kopii/ml[a]	83,3% (10)
Zmiana procentowa CD4+ w stosunku do wartości wyjściowych[b]	14
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowych[b]	221
Zmniejszenie wiremii ≥1,0 $\log_{10}$ w stosunku do	100%

wartości wyjściowych	

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.
[b] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisano zmianę równą 0.

W celu uzyskania dodatkowych wyników badań klinicznych u dorosłych i dzieci poddawanych terapii ART należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Darunavir Krka 600 mg tabletki.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α1 (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 CYP3A. Kobicystat i rytonawir hamują CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Aby uzyskać informacje na temat właściwości farmakokinetycznych kobicystatu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kobicystatu.

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 kobicystatu lub małych dawek rytonawiru jest niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem darunawir w postaci tabletek powinien być przyjmowany z kobicystatem lub 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 α1.

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła 88,1 ± 59,0 l (średnia ± OS) i

ulegała zwiększeniu do 131 ± 49,9 l (średnia ± OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych (ang. HLMs) wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie utleniania. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom darunawiru znakowanego izotopem ^{14}C 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 kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i w moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.
Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi, odpowiednio, 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki darunawiru/rytonawiru obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir/rytonawir 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 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 ART wykazała, że podawanie schematu darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycją na darunawir porównywalną do uzyskiwanej u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to można stosować te same dawki raz na dobę 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 ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci, w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała od 14 kg do <20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir/rytonawir 800/100 mg raz

na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie schematów dawkowania darunawir/rytonawir 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 ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

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

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 wydalane z moczem w postaci niezmienionej.
Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny między 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 600/100 mg dwa razy na dobę i darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego była ogólnie mniejsza w czasie ciąży niż podczas połogu. Jednakże dla niezwiązanego (tj. czynnego) darunawiru, parametry farmakokinetyczne zmniejszały się w czasie ciąży w mniejszym stopniu w porównaniu do połogu, z powodu zwiększenia wolnej frakcji darunawiru w czasie ciąży w porównaniu z połogiem.

Tabela 8. Parametry farmakinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu.

Parametry farmakokinetyczne całkowitego	**Drugi trymestr ciąży (n=12)[a]**	**Trzeci trymestr ciąży (n=12)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=12)**

darunawiru (średnia ± SD)			
C_{max}, ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h}, ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min}, ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

[a] n=11 dla AUC_{12h}

Tabela 9. Parametry farmkokinetyczne całkowitego darunawiry podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczs drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=17)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=15)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h}, ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min}, ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

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

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

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne całkoiwitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymetru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=7)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=6)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862

C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych (ang. RBC), 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 1 000 mg/kg mc. na dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu.
Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15. dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z wtórnej 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 mc. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg mc. (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg mc. (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u

człowieka oraz enzymów wątrobowych, darunawir w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172) – *tylko dla tabletek powlekanych 400 mg*
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane 400 mg:
Butelka (HDPE), z zamknięciem PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i ze środkiem osuszającym:
- 30 tabletek: 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych,
- 60 tabletek: 2 butelki zawierające po 30 tabletek powlekanych,
- 90 tabletek: 3 butelki zawierające po 30 tabletek powlekanych,
- 180 tabletek: 6 butelek zawierających po 30 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane 800 mg:
Butelka (HDPE), z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i ze środkiem osuszającym:
- 30 tabletek: 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych,
- 90 tabletek: 3 butelki zawierające po 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

400 mg tabletki powlekane:
30 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/001
60 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/002
90 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/003
180 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/004

800 mg tabletki powlekane:
30 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/009
90 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.01.2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Pomarańczowobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznakowaniem S2 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 19,5 x 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Darunavir Krka w dawce 600 mg tabletki można stosować w celu zapewnienia 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 dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i 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 nie zmieniali dawek leku, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

<u>Dawkowanie</u>

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

Produkt Darunavir Krka 600 mg tabletki powlekane nie może być żuty i rozgryzany. Ta moc nie jest

odpowiednia dla dawek mniejszych niż 600 mg. Nie można podawać wszystkich dawek pediatrycznych z użyciem tej mocy. Dostępne są inne moce darunawiru.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej ART
Zalecany schemat dawkowania wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowany z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę, z posiłkiem. Tabletki Darunavir Krka o mocy 600 mg można stosować w celu uzyskania schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej ART
W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi stosowania dawek u pacjentów, u których wcześniej nie stosowano terapii ART należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tabletek Darunavir Krka 400 mg i 800 mg.

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej ART
W poniższej tabeli przedstawiono zależną od masy ciała dawkę duranawiru i rytonawiru u dzieci i młodzieży.

Tabela 1. Zalecana dawka darunawru i rytonawiru dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których nie stosowano wcześniej terapii przeciwretrowirusowej[a]

Masa ciała (kg)	Dawka (raz na dobę z jedzeniem)
≥ 15 kg do < 30 kg	600 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 30 kg do < 40 kg	675 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę
≥ 40 kg	800 mg darunawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę

[a] rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Stosowanie darunawiru u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową ART
Zwykle zalecane jest przyjmowanie darunawiru 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 wiremia HIV-1 RNA wynosi <100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥100 x 10^6/l.
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

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

Tabela 2. Zalecana dawka darunawiru i rytonawiru dla dzieci i młodzieży (od 3 do 17 lat), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową[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 rytonawiru raz na dobę	375 mg darunawiru/50 mg rytonawiru dwa razy na dobę
≥ 30 kg–<40 kg	675 mg darunawiru/100 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 w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

W populacji dzieci i młodzieży poddanej wcześniej terapii przeciwretrowirusowej 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 duranawir/rytonawir dwa razy na dobę.

Zalecenia w przypadku pominięcia 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 stwierdzono to później niż po 6 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

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

Jeśli przed upływem 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego 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 produktu leczniczego, nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej dawki darunawiru z rytonawirem do następnego regularnie ustalonego terminu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Ilość danych dotyczących stosowania produktu 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 u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

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

Ciąża i połóg
Nie ma konieczności dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru w czasie ciąży lub połogu. W czasie ciąży 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 darunawir 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.

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

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

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

Stosowanie 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.:
- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- elbaswir z grazoprewirem;
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, 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 w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych oraz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia 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 zaleca się zmiany dawki rytonawiru.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α1. Wiązanie z tym białkiem jest zależnym od stężenia wskaźnikiem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α1 (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować schematu darunawir w skojarzeniu z kobicystatem lub rytonawirem w małej dawce raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi ≥100 000 kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi <100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
Nie badano w tej populacji skojarzeń ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) innych niż ≥2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kladami 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 produkty lecznicze, które mogą zmniejszać ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Wysypka występowała częściej u pacjentów już wcześniej poddawanych terapii schematami zawierającymi darunawir z rytonawirem + raltegrawir, w porównaniu do pacjentów otrzymujących darunawir z rytonawirem bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru (patrz punkt 4.8).

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

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania darunawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.

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

Przed rozpoczęciem terapii darunawirem/rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia 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 z rytonawirem. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

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

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarskiej w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej.
Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *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 efawirenzu ze wzmocnionym darunawirem raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z darunawirem, należy zastosować schemat dawkowania darunawiru z rytonawirem 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 punkt 4.3 i 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir wzmocniony rytonawirem

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

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

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

Po podaniu rytonawiru łączny 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 w dawce 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 oraz zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności darunawiru z rytonawirem, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podawanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (takimi jak flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podawanie darunawiru i rytonawiru z produktami leczniczymi, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna) i CYP2C19 (takimi 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 podawanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

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

<u>Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir</u>

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Należy się spodziewać, że stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co skutkuje zmniejszeniem stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir).
Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru z innymi produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np. indynawir, azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

<u>Tabela interakcji</u>

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

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

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

Tabela 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	**Interakcja** **Średnia geometryczna zmiany (%)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Dolutegrawir	dolutegrawir AUC ↓ 22% dolutegrawir C_{24h} ↓ 38% dolutegrawir C_{max} ↓ 11% darunawir ↔* * Z zastosowaniem krzyżowych porównań badań z wcześniejszymi danymi farmakokinetycznymi	Skojarzone podawanie darunawiru z małą dawką rytonawiru i dolutegrawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują, że raltegrawir może w umiarkowanym stopniu zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się być klinicznie istotny. Darunawir z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na czczo, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu darunawiru/rytonawiru, które przyjmuje się z posiłkiem.
Dyzoproksyl tenofowiru 245 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C_{min} ↑ 37% tenofowir C_{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C_{min} ↑ 24% #darunawir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Może być wskazane monitorowanie czynności nerek, gdy podaje się darunawir z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z dyzoproksylem tenofowiru, szczególnie u pacjentów ze współistniejącymi chorobami ogólnoustrojowymi lub chorobami nerek, lub u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z darunawirem z małą dawką rytonawiru.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina,	Darunawir z małymi dawkami rytonawiru może być stosowany z tymi NRTI bez zmiany dawki.

Stawudyna Zydowudyna	stawudyna, lamiwudyna, które są wydalane głównie drogą nerek oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy darunawirem z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	
Nienukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C_{min} ↑ 17% efawirenz C_{max} ↑ 15% #darunawir AUC ↓ 13% #darunawir C_{min} ↓ 31% #darunawir C_{max} ↓ 15% (↑ efawirenzu na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawiru na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie ośrodkowego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu z darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli efawirenz ma być użyty w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy zastosować schemat darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C_{min} ↓ 49% etrawiryna C_{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C_{min} ↔ darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C_{min} ↑ 47% newirapina C_{max} ↑ 18% #stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C_{min} ↑ 178% rylpiwiryna C_{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 11% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
Inhibitory proteazy HIV (PI) - bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru†		
Atazanawir 300 mg raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% #darunawr AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔	Darunawir podawany razem z małą dawką rytonawiru i atazanawirem można stosować bez modyfikacji dawki.

	#darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawiru/rytonawiru 300 mg/100 mg raz na dobę *vs.* atazanawir 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 *vs*. darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	
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 *vs*. indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę *vs*. darunawir/rytonawir 100/400 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 indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↓ 26% #darunawir C_{min} ↓ 42% #darunawir C_{max} ↓ 17% sakwinawir AUC ↓ 6% sakwinawir C_{min} ↓ 18% sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawiru/rytonawiru 1 000/100 mg dwa razy na dobę *vs.* sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę *vs*. darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.
Inhibitory proteazy HIV (PI) - w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru†		
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%	Ze względu na zmniejszenie ekspozycji (AUC) na darunawir o 40%, nie ustalono odpowiednich dawek dla skojarzenia. Dlatego jednoczesne stosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt

	darunawir AUC ↓ 41% darunawir C_{min} ↓ 55% darunawir C_{max} ↓ 21% ‡ w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	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 z małymi dawkami rytonawiru.
ANTAGONISTA RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że darunawir zwiększy stężenie alfuzosyny w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI ZNIECZULAJĄCE		
Alfentanyl	Nie badano. Alfentanyl jest metabolizowany przy udziale CYP3A, i dlatego może być hamowany przez darunawir stosowany z rytonawirem w małej dawce.	Jednoczesne stosowanie z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i monitorowania ryzyka przedłużonej lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir zwiększy stężenie leków przeciwarytmicznych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane jednocześnie z darunawirem stosowanym z rytonawirem w małej dawce. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna 0,4 mg w dawce pojedynczej	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C_{min} ND digoksyna C_{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny-P)	Ponieważ digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny, zaleca się początkowo najmniejszą dawkę digoksyny w przypadku podawania digoksyny pacjentom otrzymującym darunawir/rytonawir. Dawkę digoksyny należy ostrożnie zwiększać do uzyskania pożądanego efektu klinicznego oceniając jednocześnie ogólny stan kliniczny pacjenta.

ANTIBIOTYKI		
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 podczas stosowania z darunawirem/rytonawirem. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność przy podawaniu klarytromycyny w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonawiru. W przypaku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z ChPL klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
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 wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem może skutkować zwiększeniem stężenia tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Jednoczesne podawanie wzmocnionego darunawiru z tikagrelorem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Nie badano. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwpłytkową klopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie klopidogrelu ze wzmocnionym darunawirem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwpłytkowych, na które nie wpływa hamowanie lub indukcja CYP (np. prasugrel).
Warfaryna	Nie badano. Jednoczesne 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 PRZECIWPADACZKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru i jego wzmacniacza farmakokinetyki. (indukcja enzymów CYP450)	Darunawir podawany razem z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany w skojarzeniu 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 dostosowywania dawki darunawiru/rytonawiru. Jeśli istnieje potrzeba połączenia darunawiru z rytonawirem i karbamazepiną, należy monitorować pacjentów w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych związanych z karbamazepiną. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może wymagać zmniejszenia o 25% do 50% w obecności darunawiru z rytonawirem.
Klonazepam	Nie badano. Skojarzone podawanie wzmocnionego darunawiru z klonazepamem może zwiększać stężenie klonazepamu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas jednoczesnego stosowania wzmocnionego darunawiru z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę Sertralina 50 mg raz na dobę Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C_{min} ↓ 37% paroksetyna C_{max} ↓ 36% [#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#]darunawir C_{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C_{min} ↓ 49% sertralina C_{max} ↓ 44% [#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↓ 6% [#]darunawir C_{max} ↔ Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i tych leków przeciwdepresyjnych może zwiększać stężenie leku przeciwdepresyjnego. (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	Jeśli leki przeciwdepresyjne są podawane jednocześnie z darunawirem z rytonawirem w małej dawce, zalecane jest dostosowanie dawki leku przeciwdepresyjnego w oparciu o kliniczną ocenę odpowiedzi przeciwdepresyjnej. Ponadto pacjenci przyjmujący stałą dawkę tych leków przeciwdepresyjnych, którzy rozpoczynają leczenie darunawirem z rytonawirem w małej dawce, powinni być monitorowani pod kątem odpowiedzi przeciwdepresyjnej. W razie stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w

		skojarzeniu z darunawirem z rytonawirem w małej dawce zaleca się obserwację kliniczną i może być konieczna zmiana dawkowania leku przeciwdepresyjnego.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperydonu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI PRZWECIWGRZYBICZE		
Worykonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450)	Worykonazolu nie należy łączyć z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu.
Flukonazol Izawukonazol Itrakonazol Pozakonazol	Nie badano. Darunawir może zwiększać stężenie środka przeciwgrzybiczego w osoczu, a pozakonazol, izawukonazol, itrakonazol lub flukonazol mogą zwiększać stężenie darunawiru. (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P)	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 darunawiru z małą dawką rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru i (lub) klotrymazolu w osoczu. darunawir AUC_{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę. (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P)	U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli wymagane jest leczenie za pomocą darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby podawanie kolchicyny w skojarzeniu z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0,	artemeter AUC ↓ 16%	Skojarzone podawanie darunawiru i artemeteru z

8, 24, 36, 48 i 60	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} ↔	lumefantryną nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.
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 przeciwwirusowego (indukcja enzymów CYP450). W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy z małymi dawkami rytonawiru, obserwowano wysoką częstość reakcji ze strony wątroby przy stosowaniu ryfampicyny.	Nie zaleca się skojarzonego stosowania ryfapentyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podawanie ryfampicyny i darunawiru z rytonawirem w małej dawce 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 wykazało porównalną ogólną ekspozycję dobową na ryfabutynę w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), przy czym wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycję dobową 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. Brak jest danych porównawczych z dawką referencyjną 150 mg jeden raz	Należy zmniejszyć stosowanie dawek ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny u pacjentów przyjmujących skojarzenie darunawiru z rytonawirem. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla darunawiru z rytonawirem, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia darunawiru z rytonawirem. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych,

	na dobę. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Obserwowano wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej na darunawir przy skojarzonym przyjmowaniu darunawiru, stosowanym ze 100 mg rytonawiru i ryfabutyną (150 mg jeden raz co drugą dobę).	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 darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych mogą się zwiększać podczas podawania w skojarzeniu z darunawirem z małą dawką rytonwiru, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle towarzyszących tym produktom leczniczym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania któregoś z tych leków przeciwnowotworowych z darunawirem z małą dawką rytonawiru. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i darunawiru z małą dawką rytonawiru.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina	Nie badano. Przewiduje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tego leku przeciwpsychotycznego w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne podawanie darunawiru z rytonawirem w małej dawce i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może to spowodować nasilenie działań toksycznych kwetiapiny. Zwiększenie stężeń kwetiapiny może prowadzić do śpiączki (patrz punkt 4.3).
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna Lurazydon Pimozyd Sertindol	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu. (hamowanie CYP3A i CYP2D6 i (lub) P-gp)	Może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania darunawiru 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	Nie badano. Oczekuje się, że	Podczas jednoczesnego

Metoprolol Tymolol	darunawir może zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w osoczu. (hamowanie CYP2D6)	podawania darunawiru z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych zaleca się monitorowanie kliniczne. Należy rozważyć niższą dawkę antagonisty receptorów beta-adrenergicznych.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się, że darunawir w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon)	Flutykazon: w badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutykazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutykazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). W przypadku wdychania flutykazonu można spodziewać się większych efektów. U pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutykazon donosowo lub we wziewie zgłaszano ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidowe obejmujące zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutykazonu na stężenie rytonawiru w osoczu. Inne kortykosteroidy: nie badano interakcji. Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z darunawirem z rytonawirem w małych dawkach, co powoduje zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania), które są metabolizowane przez CYP3A może zwiększać ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidowych, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przeważają nad ryzykiem. W takim przypadku należy monitorować pacjentów pod względem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidowego. Należy wziąć pod uwagę alternatywne kortykosteroidy, które są mniej zależne od metabolizmu CYP3A, np. beklometazon, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.
Deksametazon (ogólnoustrojowy)	Nie badano. Deksametazon może zmniejszać stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania ogólnoustrojowego deksametazonu w połączeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie	Podczas jednoczesnego

	bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia w osoczu darunawiru i (lub) jego wzmacniacza farmakokinetycznego. (indukcja CYP3A)	stosowania z darunawirem i rytonawirem w małych dawkach należy kontrolować tolerancję bozentanu u danego pacjenta.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
Inhibitory proteazy NS3-4A		
Elbaswir/grazoprewir	Darunawir z rytonawirem w małych dawkach może zwiększać ekspozycję na grazoprewir. (hamowanie CYP3A i OATP1B)	Jednoczesne stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań wzmocniony darunawir może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir. (hamowanie glikoproteiny P, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania wzmocnionego darunawiru z glekaprewirem/pibrentaswirem.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*	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 (*Hypericum perforatum*) (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 ziela 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 będą znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny lub symwastatyny w osoczu może powodować miopatię, w tym rabdomiolizę. Z tego powodu, skojarzone stosowanie darunawiru z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4-krotnie atorwastatyna C_{min} ↑ ≈5,5-10-krotnie	Gdy konieczne jest podawanie atorwastatyny z darunawirem

	atorwastatyna C_{max} ↑ ≈2-krotnie #darunawir z rytonawirem	przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się rozpoczęcie od dawki atorwastatyny wynoszącej 10 mg raz na dobę. Stopniowy wzrost dawki atorwastatyny można dostosować do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81%¶ prawastatyna C_{min} ND prawastatyna C_{max} ↑ 63% ¶ aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest podanie prawastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od najniższej możliwej dawki prawastatyny i jej stopniowe dostosowanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rosuwastatyna AUC ↑ 48%‖ rosuwastatyna C_{max} ↑ 144%‖ ‖ na podstawie opublikowanych danych z darunawirem z rytonawirem	Gdy wymagane jest podanie rozuwastatyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczynanie od najniższej możliwej dawki rozuwastatyny i jej stopniowe dostosowanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczenym 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 H_2		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	#darunawir AUC ↔ #darunawir C_{min} ↔ #darunawir C_{max} ↔	Darunawir z małymi dawkami rytonawiru można podawać jednocześnie z antagonistami receptora H_2 bez konieczności modyfikawania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus Ewerolimus	Nie badano. Narażenie na te leki immunosupresyjne 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 jednoczesnego podawania darunawiru z małą dawką rytonawiru i ewerolimusu.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA DO STOSOWANIA WZIEWNIEGO		
Salmeterol	Nie badano. Jednoczesne podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może	Nie zaleca się jednoczesnego podawania darunawiru z małymi dawkami rytonawiru w

	spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/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%	Nie ma konieczności dostosowania dawki metadonu podczas rozpoczynania jednoczesnego podawania darunawiru/rytonawiru. Jednak może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podczas jednoczesnego długotrwałego podawania, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. Dlatego zaleca się stosowanie monitorowaia klinicznego, ponieważ u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie leczenia podtrzymującego.
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, ale 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 z rytonawirem.	Podczas jednoczesnego stosowania darunawiru z produktem zawierającym drospirenon zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44%[β] etynyloestradiol C_{min} ↓ 62%[β] etynyloestradiol C_{max} ↓ 32%[β] noretyndron AUC ↓ 14%[β]	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, gdy estrogenowe środki antykoncepcyjne są podawane

	noretyndron C_{min} ↓ 30%[β] noretyndron C_{max} ↔[β] [β] z darunawirem z rytonawirem	jednocześnie z darunawirem przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej powinny być klinicznie monitorowane w celu wykrycia oznak niedoboru estrogenów.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Awanafil Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu interakcji [#] obserwowano porównywalną ogólnoustrojową ekspozycję na syldenafil w przypadku jednorazowego zażycia 100 mg syldenafilu w monoterapii i jednorazowego zażycia 25 mg syldenafilu podawanego jednocześnie z darunawirem i małą dawką rytonawiru.	Połączenie awanafilu i darunawiru z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania innych inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji z darunawirem z małymi dawkami rytonawiru. W przypadku, gdy wskazane jest równoczesne stosowanie darunawiru w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Jednoczesne stosowanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie syldenafilu lub tadalafilu w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego skojarzonego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (w tym zaburzenia widzenia, niedociśnienie, długotrwała erekcja i omdlenia). Dlatego jednoczesne stosowanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania tadalafilu w leczeniu

		tętniczego nadciśnienia płucnego z darunawirem stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#]darunawir AUC ↔ [#]darunawir C_{min} ↔ [#]darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem Midazolam (doustnie) Triazolam	Nie badano. Leki uspokajające/nasenne są intensywnie metabolizowane przez CYP3A. Jednoczesne podawanie z darunawirem z rytonawirem może spowodować znaczny wzrost stężenia tych leków. Jeśli pozajelitowy midazolam jest podawany jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, może to spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej benzodiazepiny. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania pozajelitowego midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwy 3-4-krotny wzrost stężeń midazolamu w osoczu.	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy darunawir jest jednocześnie podawany z tymi lekami uspokajającymi/nasennymi i rozważyć mniejsze ich dawki. Jeśli midazolam jest podawany pozajelitowo jednocześnie z darunawirem z małą dawką rytonawiru, powinien być podawany na oddziale intensywnej terapii (OIT) lub podobnym miejscu, zapewniającym ścisłe monitorowanie kliniczne i odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku depresji oddechowej i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę. Stosowanie darunawiru z małą dawką rytonawiru jednocześnie z triazolamem lub podawanym doustnie midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie dapoksetyny i wzmocnionego darunawiru jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny.

[#] Badania przeprowadzano z zastosowaniem mniejszej niż zalecana dawki darunawiru lub z innym schematem 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

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 obsługiwania maszyn

Darunawir w połączeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u niektórych pacjentów zgłaszano występowanie zawrotów głowy podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych (obejmujących grupę N=2 613 leczonych uprzednio pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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 800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie 600 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru 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 800 mg darunawiru ze 100 mg rytonawiru raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC) oraz kategorią częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: 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) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych darunawiru z rytonawirem oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
niezbyt często	wirus opryszczki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
niezbyt często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia
rzadko	zwiększenie liczby eozynofili we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
Zaburzenia endokrynologiczne	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Zaburzenia psychiczne	
często	bezsenność
niezbyt często	depresja, dezorientacja, niepokój, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy
rzadko	stan splątania, zmiany nastroju, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy

niezbyt często	letarg, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość
rzadko	omdlenia, drgawki, utrata smaku, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
Zaburzenia oka	
niezbyt często	przekrwienie spojówek, suchość oka
rzadko	zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz
rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia zatokowa, palpitacje
Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła
rzadko	wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej
rzadko	zapalenie jamy ustnej, wymioty krwawe, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	zespół DRESS, zespół Stevensa-Johnsona, rumień

	wielopostaciowy, zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
rzadko	sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, sztywność stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
rzadko	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nefropatia kryształowa[§]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, uczucia gorąca, drażliwość, ból
rzadko	dreszcze, zaburzenia czucia, suchość skóry

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

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.

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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

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

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

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C
U 236 spośród leczonych uprzednio 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 podczas 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego 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 x 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 cząstek wirusowych.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

Oporność

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

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w małej

dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

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

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

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

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

Tabela 5. Rozwój mutacji HIV-1i utrata wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologicznego w punktach końcowych badań ARTEMIS, ODIN i TITAN.

	ARTEMIS Tydzień 192.	ODIN Tydzień 48.		TITAN Tydzień 48.
	darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=343	darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę N=294	darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje[b] w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/43	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/43	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinawir	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 było mniejsze niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) typranawir, co wskazuje, że wirusy oporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

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

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli
Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darunavir Krka 400 mg i 800 mg tabletki.

Skuteczność darunawiru 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART
Dowody skuteczności leczenia darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART są oparte na analizie danych z 96 tygodni z badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie danych z 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER* 1 i 2 u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii ART 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) *vs.* lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę), u poddawanych wcześniejszej terapii ART, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru, pacjentów dorosłych zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (ang. *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 danych z badania *TITAN*.

Tabela 6. Dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy danych z badania TITAN.

TITAN			
Wyniki	darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA <50 kopii/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w	88	81	

porównaniu do początku badania (x 10^6/l)[c]			

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

[b] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

[c] NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na terapię 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 darunawiru/rytonawiru z poziomem HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 96. tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawiru/rytonawiru [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 *vs.* 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.

Tabela 7. Dane dotyczące skuteczności z badania ODIN.

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 ≥100 000	 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10^6/l) ≥100 <100	 75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	 72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Z kladem HIV-1 Typu B Typu AE Typu C inne[c]	 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	 6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

[b] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

[c] Klady A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

[d] Różnica średnich

[e] Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1

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

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

Tabela 8. Dane zbiorcze z badania POWER 1 i POWER 2

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

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

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

[c] 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwretrowirusową 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 wirologicznych.

Tabela 9. Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 24. tygodniu) na leczenie darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu[a] i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF): Według analizy danych z badań POWER i DUET.

	Liczba mutacji na początku badania[a]	**Wyjściowe FC darunawiru[b]**

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

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

[b] Parametr krotności zmian (fold change) EC_{50}

[c] „Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF" to pacjenci, którzy nie stosowali ENF lub którzy stosowali ENF, ale nie od początku

[d] „Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF" to pacjenci, którzy stosowali ENF od początku

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych u młodzieży niepoddawanej wcześniejszej terapii ART w wieku od 12 do 17 lat, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych: Darunavir Krka 400 mg i 800 mg tabletki.

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

DELPHI jest otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności darunawiru podawanego w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej.
Badani pacjenci otrzymywali darunawir/rytonawir dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 $\log_{10}$ 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.

Tabela 10. Wyniki z tygodnia 48 badania Delphi

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

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

[b] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisano zmianę równą 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 ART
Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii darunawirem/rytonawirem dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1, w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała od 10 kg do <20 kg, oceniano w otwartym badaniu II fazy ***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).

Tabela 11. Wyniki z tygodnia 48 badania Ariel

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

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

[b] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Ekspozycja na darunawir była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α1 (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 darunawir 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 α1.
Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła 88,1 ± 59,0 l (średnia ± OS) i ulegała zwiększeniu do 131 ± 49,9 l (średnia ± OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie utleniania. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom darunawiru znakowanego izotopem ^{14}C 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 kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.
Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi, odpowiednio, 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

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

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem dwa razy na dobę w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do <20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki darunawiru/rytonawiru obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia

dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 12 pacjentów, w wieku od 12 do <18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazała, że podawanie schematu darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę skutkuje ekspozycjami na darunawir porównywalnymi do uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących ten sam schemat dawkowania. Dlatego to można stosować te same dawki raz na dobę 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 ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem raz na dobę w grupie 10 dzieci, w wieku od 3 do <6 lat i masie ciała od 14 kg do <20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że ekspozycja na darunawir podawany w dawkach obliczonych na podstawie masy ciała była porównywalna z uzyskiwaną u dorosłych osób otrzymujących darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Ponadto model farmakokinetyczny i symulacja ekspozycji na darunawir u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do <18 lat potwierdziły ekspozycje na darunawir, takie jak stwierdzone w badaniach klinicznych i umożliwiły opracowanie zależnych od masy ciała schematów dawkowania darunawiru/rytonawiru raz na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 15 kg, niepoddawanych 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 ≥100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V

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

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

Zaburzenia czynności nerek
Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.
Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55%

(klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania darunawiru u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

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

Tabela 12. Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas przyjmowania darunawiru/rytonawiru w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego podczas drugiegio i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=12)[a]**	**Trzeci trymestr ciąży (n=12)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h}, ng.h/ml	39370 ± 9597	45880 ± 17360	56890 ± 26340
C_{min}, ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

[a] n=11 dla AUC_{12h}

Tabela 13. 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 połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=17)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=15)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h}, ng.h/ml	62289 ± 16234	61112 ± 13790	92116 ± 29241
C_{min}, ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

U kobiet otrzymujących darunawir/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 tromboplastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych (ang. RBC), 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 1 000 mg/kg mc. na dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu.
Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15. dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch wzdrygnięcia, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z wtórnej 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 mc. Po 23. dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg mc. (pojedyncza dawka) w 26. dniu życia ani 500 mg/kg mc. (powtarzalne dawki) od 23. do 50. dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg mc. u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg mc. u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (HDPE), z zamknięciem PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i ze środkiem

osuszającym:
- 30 tabletek: 1 butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych,
- 60 tabletek: 2 butelki zawierające po 30 tabletek powlekanych,
- 90 tabletek: 3 butelki zawierające po 30 tabletek powlekanych,
- 180 tabletek: 6 butelek zawierających po 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

30 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/005
60 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/006
90 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/007
180 tabletek powlekanych: EU/1/17/1249/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.01.2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straβe 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/002 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/003 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/004 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Darunavir Krka 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/002 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/003 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/004 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 600 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/005 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/006 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/007 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/008 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Darunavir Krka 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 600 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/005 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/006 60 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/007 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/008 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/009 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/010 90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Darunavir Krka 800 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane

darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Data otwarcia:_____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1249/009 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1249/010 90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane
Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane
darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Darunavir Krka i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Krka
3. Jak stosować lek Darunavir Krka
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Darunavir Krka
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Darunavir Krka i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Darunavir Krka
Darunavir Krka zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Krka to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek ten należy do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Krka polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje
Lek Darunavir Krka w postaci tabletek 400 i 800 miligramów stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci (w wieku co najmniej 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kilogramów) zakażonych wirusem HIV oraz
- nieleczonych wcześniej innymi lekami przeciwretrowirusowymi;
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz to ustali).

Lek Darunavir Krka należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Krka

Kiedy nie stosować leku Darunavir Krka
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunavir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku Darunavir Krka z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregokolwiek z niżej wymienionych leków należy poradzić się lekarza w sprawie zmiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	**Zastosowanie leku**
awanafil	leczenie zaburzeń erekcji
astemizol lub *terfenadyna*	leczenie objawów uczuleniowych
triazolam oraz doustna postać *midazolamu*	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
cyzapryd	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
kolchicyna (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
lurazydon, pimozyd, kwetiapina lub *sertindol*	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu, takie jak *ergotamina*, *dihydroergotamina*, *ergometryna* oraz *metylergonowina*	leczenie migrenowych bólów głowy
amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna	leczenie niektórych chorób serca, np. zaburzeń rytmu
lowastatyna, symwastatyna i lomitapid	leczenie mające na celu obniżenie stężenia cholesterolu we krwi
ryfampicyna	leczenie niektórych zakażeń, np. gruźlicy
lek skojarzony *lopinawir/rytonawir*	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej grupy co Darunavir Krka
elbaswir/grazoprewir	leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C
alfuzosyna	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
syldenafil	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
tikagrelor	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
naloksegol	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
dapoksetyna	leczenie przedwczesnego wytrysku
domperydon	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem Darunavir Krka nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny *(Hypericum perforatum).*

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Krka należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Krka nie wyleczy zakażenia wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek Darunavir Krka nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV. Należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek Darunavir Krka może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek Darunavir Krka i raltegrawir (w leczeniu zakażenia HIV), niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Należy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia
Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Krka.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Krka może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **hemofilię**. Lek Darunavir Krka może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku
Lek Darunavir Krka stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku Darunavir Krka.

Dzieci i młodzież
Lek Darunavir Krka w postaci tabletek 400 lub 800 miligramów nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 40 kilogramów.

Lek Darunavir Krka a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Krka. Ich wykaz zamieszczono w punkcie pt. **„Nie stosować leku Darunavir Krka z poniżej wymienionymi lekami”**.

W większości przypadków lek Darunavir Krka można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np. NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Krka i kobicystatu lub rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zajść konieczność zmiany dawkowania innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o

stosowaniu innych leków przeciw zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza co do jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Krka może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych leków. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenzu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Krka może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zalecić wykonanie dodatkowych badań krwi.
Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leków nasercowych), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, klopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i leków do hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Krka może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę zalecane jest zastosowanie innych, niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenonem.* Darunavir Krka może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenonem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, ewerolimusu, takrolimusu, syrolimusu* (leków osłabiających działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutykazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Są to leki stosowane w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni oraz innych schorzeń o podłożu zapalnym. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można zastosować innego leczenia, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w uzależnieniu od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimusu, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanylu, oksykodonu, tramadolu* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Krka może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.
Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *eteksylanu dabigatranu*, *edoksabanu*, *warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanylu* (do wstrzykiwań; silny i krótko działający lek przeciwbólowy, stosowany podczas zabiegów chirurgicznych);

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii niektórych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leków zapobiegających drgawkom lub stosowanych w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny*, *rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne);
- *metforminy* (lek przeciw cukrzycy typu 2).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o ***wszystkich*** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku Darunavir Krka z jedzeniem i piciem
Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Krka”.

Ciąża i karmienie piersią
O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.
Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Krka z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować darunawiru z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku Darunavir Krka.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Krka wywołuje zawroty głowy.

3. Jak stosować lek Darunavir Krka

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w tej ulotce dla pacjenta, lub według zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Krka wraz z rytonawirem bez porozumienia z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez zalecenia lekarza.

Tabletki Darunavir Krka 400 i 800 miligramów są przeznaczone do stosowania w schemacie leczenia w dawce nieprzekraczającej 800 miligramów tylko raz na dobę.

Ten lek jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych i dlatego nie jest odpowiedni dla

pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, na przykład małych dzieci. W celu stosowania leku u tych pacjentów należy sprawdzić dostępność innych bardziej odpowiednich preparatów zawierających darunawir.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwwirusowych (lekarz prowadzący to określi)
Typowa dawka leku Darunavir Krka wynosi 800 mg (2 tabletki leku Darunavir Krka zawierające po 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg) raz na dobę.
Lek Darunavir Krka należy przyjmować codziennie i zawsze razem z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z pożywieniem. Lek Darunavir Krka nie daje pożądanego skutku leczniczego, gdy podawany jest bez rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąskę w okresie 30 minut przed przyjęciem leku Darunavir Krka i rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.
Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Krka z rytonawirem bez porozumienia z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych
- Przyjmować dwie tabletki 400 miligramów jednocześnie lub jedną tabletkę 800 miligramów raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek Darunavir Krka zawsze jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Krka z pokarmem.
- Tabletkę połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Krka i rytonawirem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwwirusowe (lekarz prowadzący to ustali)
Jeśli pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Krka, której nie można podać z użyciem tabletek zawierających 400 lub 800 miligramów - dostępne są inne moce leku Darunavir Krka.

Dawka wynosi:
- 800 miligramów leku Darunavir Krka (2 tabletki leku Darunavir Krka zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 mg leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru raz na dobę,

LUB
- 600 miligramów leku Darunavir Krka (1 tabletka zawierająca 600 miligramów leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)
- Typowa dawka leku Darunavir Krka wynosi 800 miligramów (2 tabletki zawierające po 400 miligramów leku Darunavir Krka lub 1 tabletka zawierająca 800 miligramów leku Darunavir Krka) razem ze 100 miligramami rytonawiru raz na dobę.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, ważących co najmniej 40 kilogramów, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)
Dawka wynosi:
- 800 miligramów leku Darunavir Krka (2 tabletki zawierające 400 mg lub 1 tabletka zawierająca 800 miligramów leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru raz na dobę,

LUB
- 600 mg leku Darunavir Krka (1 tabletka zawierająca 600 miligramów leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla dzieci w wieku 3 lat i powyżej z rytonawirem, ważących co najmniej 40 kilogramów
- Przyjmować dawkę 800 miligramów leku Darunavir Krka (2 tabletki leku Darunavir Krka zawierające 400 miligramów lub 1 tabletka zawierająca 800 miligramów) o tej samej porze, raz na dobę, codziennie.
- Przyjmować lek Darunavir Krka zawsze jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Krka z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem Darunavir Krka i rytonawirem zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Krka
Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Krka
Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po upływie 12 godzin**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Krka i rytonawiru
W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Krka i rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku Darunavir Krka i rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Krka bez konsultacji z lekarzem
Leki przeciw HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet w przypadku, gdy nastąpi poprawa nie należy przerywać przyjmowania leku Darunavir Krka bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza
Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Darunavir Krka. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i

dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku Darunavir Krka.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)
- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)
- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)
- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórnego, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1 000)
- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, obłożony język;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany te mogą być widoczne w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładem jest zwiększenie liczby niektórych białych krwinek;

- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej grupy co Darunavir Krka obejmują:
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Darunavir Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Darunavir Krka
- Substancją czynną jest darunawir. Każda tabletka zawiera 400 mg lub 800 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna; krospowidon, hydroksypropyloceluloza; krzemionka koloidalna bezwodna; celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka, koloidalna bezwodna) i magnezu stearynian (E 470b) w rdzeniu tabletki i alkohol poliwinylowy, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), talk (E 553b), żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko dla tabletek powlekanych 400 mg i żelaza tlenek czerwony (E 172) w otoczce.

Jak wygląda lek Darunavir Krka i co zawiera opakowanie
Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane (tabletki):
Żółtobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (tabletki) z wytłoczonym oznakowaniem S1 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 17 x 8,5 mm.
Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane (tabletki):
Brązowo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (tabletki) z wytłoczonym oznakowaniem S3 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 20 x 10 mm.

Lek Darunavir Krka 400 mg tabletki powlekane jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych (1 butelka po 30 tabletek powlekanych), 60 tabletek powlekanych (2 butelki po 30 tabletek powlekanych), 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych) i 180 tabletek powlekanych (6 butelek po 30 tabletek powlekanych) w tekturowym pudełku.
Lek Darunavir Krka 800 mg tabletki powlekane jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych (1 butelka po 30 tabletek powlekanych) i 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych) w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Darunavir Krka 600 mg tabletki powlekane
darunawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Darunavir Krka i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Krka
3. Jak stosować lek Darunavir Krka
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Darunavir Krka
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Darunavir Krka i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Darunavir Krka
Darunavir Krka zawiera substancję czynną darunawir. Darunavir Krka to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek ten należy do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku Darunavir Krka polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje
Lek Darunavir Krka stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były wcześniej leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek Darunavir Krka należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Darunavir Krka

Kiedy nie stosować leku Darunavir Krka
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku Darunavir Krka z poniżej wymienionymi lekami
W przypadku przyjmowania któregokolwiek z niżej wymienionych leków należy poradzić się lekarza w sprawie zmiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku

awanafil	leczenie zaburzeń erekcji
astemizol lub *terfenadyna*	leczenie objawów uczuleniowych
triazolam oraz doustna postać *midazolamu*	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
cyzapryd	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
kolchicyna (w zaburzeniach nerek i (lub) wątroby)	leczenie dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej
lurazydon, pimozyd, kwetiapina lub *sertindol*	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
alkaloidy sporyszu, takie jak *ergotamina*, *dihydroergotamina*, *ergometryna* oraz *metylergonowina*	leczenie migrenowych bólów głowy
amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna	leczenie niektórych chorób serca, np. zaburzeń rytmu
lowastatyna, symwastatyna i lomitapid	leczenie mające na celu obniżenie stężenia cholesterolu we krwi
ryfampicyna	leczenie niektórych zakażeń, np. gruźlicy
lek skojarzony *lopinawir/rytonawir*	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej grupy co Darunavir Krka
elbaswir/grazoprewir	leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C
alfuzosyna	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
syldenafil	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym
tikagrelor	zapobieganie agregacji płytek krwi u pacjentów po wcześniejszym zawale serca
naloksegol	leczenie zaparć spowodowanych stosowaniem opioidów
dapoksetyna	leczenie przedwczesnego wytrysku
domperydon	leczenie nudności i wymiotów

Podczas terapii lekiem Darunavir Krka nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny *(Hypericum perforatum)*.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Darunavir Krka należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Darunavir Krka nie wyleczy zakażenia wirusem HIV.

Osoby przyjmujące lek Darunavir Krka nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U osób przyjmujących lek Darunavir Krka może wystąpić wysypka skórna. Niezbyt często wysypka może mieć ciężką postać lub zagrażać życiu. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpi wysypka.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek Darunavir Krka i raltegrawir (w leczeniu zakażenia HIV), niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Należy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia
Po zapoznaniu się z poniższymi punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli

którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku Darunavir Krka.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek Darunavir Krka może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np. powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **hemofilię**. Lek Darunavir Krka może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np. używane w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów.

Osoby w podeszłym wieku
Lek Darunavir Krka stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku Darunavir Krka.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować leku Darunavir Krka u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek Darunavir Krka a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Niektórych leków **nie wolno kojarzyć** z lekiem Darunavir Krka. Ich wykaz zamieszczono w punkcie pt. „**Nie stosować leku Darunavir Krka z poniżej wymienionymi lekami**”.

W większości przypadków lek Darunavir Krka można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np. NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku Darunavir Krka i rytonawiru ze wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. W niektórych przypadkach może zajść konieczność zmiany dawkowania

innych leków. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciw zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza co do jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku Darunavir Krka może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych leków. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (kortykosteroid);
- *efawirenzu* (zakażenia HIV);
- *ryfapentyny, ryfabutyny* (leki przeciwgruźlicze);
- *sakwinawiru* (zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Darunavir Krka może mieć wpływ na skuteczność innych leków i lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi.
Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *amlodypiny, diltiazemu, dyzopiramidu, karwedilolu, felodypiny, flekainidu, lidokainy, metoprololu, meksyletyny, nifedypiny, nikardypiny, propafenonu, tymololu, werapamilu* (leków nasercowych), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *apiksabanu, eteksylanu dabigatranu, edoksabanu, rywaroksabanu, warfaryny, klopidogrelu* (leki przeciwzakrzepowe), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i leków do hormonalnej terapii zastępczej; Darunavir Krka może obniżać ich skuteczność. W celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *etynyloestradiolu z drospirenonem.* Lek Darunavir Krka może zwiększać ryzyko podwyższonego stężenia potasu związanego z drospirenonem;
- *atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu). Istnieje możliwość zwiększonego ryzyka uszkodzenia mięśni. Lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, ewerolimusu, takrolimusu, syrolimusu* (leków osłabiających działanie układu odpornościowego), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *kortykosteroidów, w tym betametazonu, budezonidu, flutykazonu, mometazonu, prednizonu, triamcynolonu*. Te leki stosuje się w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni i innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, wziewnie, wstrzykiwane lub podawane na skórę. Jeśli nie można stosować zamiennych leków, stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po ocenie i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów przez lekarza prowadzącego;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w uzależnieniu od opioidów);
- *salmeterolu* (lek stosowany w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lumefantryny* (lek złożony stosowany w leczeniu malarii);
- *dazatynibu, ewerolimusu, irynotekanu, nilotynibu, winblastyny, winkrystyny* (leki stosowane w leczeniu raka);
- *syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu* (w zaburzeniach erekcji lub w leczeniu zaburzeń serca i płuc, tzw. tętnicze nadciśnienie płucne);
- *glekaprewiru/pibrentaswiru* (w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- *fentanylu, oksykodonu, tramadolu* (w leczeniu bólu);
- *fezoferodyny, solifenacyny* (leki urologiczne).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem Darunavir Krka może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Dlatego lekarz prowadzący może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, a dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.
Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:
- *eteksylanu dabigatranu*, *edoksabanu*, *warfaryny* (leki zmniejszające krzepliwość krwi);
- *alfentanylu* (do wstrzykiwań; silny i króto działający lek przeciwbólowy, stosowany podczas

zabiegów chirurgicznych);
- *digoksyny* (lek stosowany w terapii niektórych chorób serca);
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *itrakonazolu, izawukonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, klotrymazolu* (leki przeciwgrzybicze). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leki przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu
- ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy, nortryptyliny, paroksetyny, sertraliny, trazodonu* (leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe);
- *marawiroku* (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV);
- *metadonu* (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *karbamazepiny, klonazepamu* (leków zapobiegających drgawkom lub stosowanych w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (w leczeniu dny moczanowej lub rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym);
- *buspironu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu stosowanego we wstrzyknięciach, zolpidemu* (leki uspokajające i nasenne);
- *perfenazyny*, *rysperydonu, tiorydazyny* (leki przeciwpsychotyczne).

Nie jest to pełna lista leków. Należy powiadomić lekarza o ***wszystkich*** lekach, które pacjent przyjmuje.

Stosowanie leku Darunavir Krka z jedzeniem i piciem
Patrz punkt 3 „Jak stosować lek Darunavir Krka."

Ciąża i karmienie piersią
O ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować lekarza.
Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować leku Darunavir Krka z rytonawirem bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety ciężarne nie powinny przyjmować darunawiru z kobicystatem.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku Darunavir Krka.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku Darunavir Krka wywołuje zawroty głowy.

3. Jak stosować lek Darunavir Krka

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to z opisano w tej ulotce dla pacjenta, lub według zaleceń lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku Darunavir Krka wraz z rytonawirem bez porozumienia z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Tabletek powlekanych Darunavir Krka 600 mg nie wolno żuć ani rozgryzać. Ta moc nie jest odpowiednia dla dawek mniejszych niż 600 mg. Nie można podawać wszystkich dawek pediatrycznych z użyciem tej mocy. Dostępne są inne moce darunawiru.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to określi)
Pacjent wymaga innej dawki leku Darunavir Krka, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 600 mg leku. Dostępne są inne moce leku Darunavir Krka.

Dawkowanie u dorosłych, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to określi)
Dawka wynosi:
- 600 mg leku Darunavir Krka (1 tabletka zawierająca 600 mg leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę,

LUB
- 800 mg leku Darunavir Krka (2 tabletki zawierające 400 mg leku Darunavir Krka lub 1 tabletka zawierająca 800 mg leku Darunavir Krka) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek Darunavir Krka o mocy 400 mg i 800 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych
- Przyjmować lek Darunavir Krka zawsze jednocześnie z rytonawirem. Darunavir Krka nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę leku Darunavir Krka po 600 mg rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę leku Darunavir Krka po 600 mg wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek Darunavir Krka z pokarmem. Lek Darunavir Krka nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)
Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku podawanej raz na dobę na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej). Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 800 mg dla leku Darunavir Krka i 100 mg rytonawiru raz na dobę.
Lekarz poinformuje o tym, ile leku Darunavir Krka tabletki oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	**Jedna dawka duranawiru to:**	**Jedna dawka rytonawiru[a] to:**
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
od 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

[a] z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Dawkowanie u dzieci w wieku 3 lat i powyżej, ważących co najmniej 15 kg, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)
Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej). Lekarz oceni czy dawkowanie raz na dobę czy dwa razy na dobę będzie odpowiednie dla dziecka. Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku Darunavir Krka i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę lub 800 mg dla leku Darunavir Krka i 100 mg rytonawiru raz na dobę. Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku Darunavir Krka oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. W sprzedaży dostępne są tabletki o niższej mocy, dzięki czemu możliwe jest odpowiednie zaprojektowanie dawkowania.
Lekarz prowadzący oceni, czy tabletki Darunavir Krka są odpowiednie dla dziecka.

Dawkowanie dwa razy na dobę

Masa ciała:	**Jedna dawka wynosi:**

15 do 30 kilogramów	375 miligramów darunawiru + 50 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
30 do 40 kilogramów	450 miligramów darunawiru + 60 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę
powyżej 40 kilogramów*	600 miligramów darunawiru + 100 miligramów rytonawiru dwa razy na dobę

* Dla młodzieży w wieku 12 lat i więcej, ważącej co najmniej 40 kg lekarz prowadzący ustali, czy można zastosować lek Darunavir Krka 800 mg raz na dobę. Tej dawki nie można podać za pomocą tabletek zawierających 600 mg. Dostępne są inne moce leku Darunavir Krka.

Dawkowanie raz na dobę

Masa ciała	**Jedna dawka darunawiru to:**	**Jedna dawka ritonawiru[a] to:**
od 15 do 30 kilogramów	600 miligramów	100 miligramów
od 30 do 40 kilogramów	675 miligramów	100 miligramów
od 40 kilogramów	800 miligramów	100 miligramów

[a] z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 miligramów/mililitr

Wskazówki dotyczące stosowania u dzieci:
- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Krka zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek Darunavir Krka nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku Darunavir Krka i rytonawiru dwa razy na dobę lub raz na dobę. Jeśli zalecono przyjmowanie leku Darunavir Krka dwa razy na dobę dziecko musi przyjmować jedną dawkę rano, a drugą wieczorem. Lekarz określi właściwy schemat dawkowania dla dziecka.
- Dziecko musi przyjmować lek Darunavir Krka w trakcie posiłku. Lek Darunavir Krka nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Darunavir Krka
Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Darunavir Krka
Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po upływie 6 godzin**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wymiotów po przyjęciu leku Darunavir Krka i rytonawiru
W przypadku wymiotów **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę leku Darunavir Krka oraz rytonawiru razem z jedzeniem. W przypadku wymiotów **po więcej niż 4 godzinach** od przyjęcia leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki leku Darunavir Krka i rytonawiru do następnego regularnie zaplanowanego terminu.

W przypadku braku pewności co do sposobu postępowania w razie pominięcia dawki lub wymiotów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie przerywać stosowania leku Darunavir Krka bez konsultacji z lekarzem
Leki przeciwko HIV mogą poprawiać samopoczucie, jednakże nawet, gdy nastąpi poprawa nie należy przerywać przyjmowania leku Darunavir Krka bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i

glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza
Stwierdzano powikłania wątrobowe, które wyjątkowo przybierały ciężką postać. Lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Darunavir Krka. Jeśli pacjent ma przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, lekarz powinien częściej zlecać badania krwi, gdyż istnieje zwiększone ryzyko powikłań wątrobowych. Należy porozmawiać z lekarzem o objawach zaburzeń czynności wątroby. Mogą one obejmować: zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz (barwy herbaty), odbarwione stolce (kał), nudności, wymioty, utratę apetytu lub ból i dyskomfort poniżej żeber po prawej stronie.

Wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy porozmawiać z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku Darunavir Krka.

Innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: cukrzyca (często) i zapalenie trzustki (niezbyt często).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)
- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)
- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)
- ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybki rytm serca;
- zaburzenia lub osłabienie czucia skórnego, mrowienia, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła;
- stan zapalny żołądka lub jamy ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), suchość jamy ustnej, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach;
- bóle mięśni, skurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, niepokój, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 1 000)
- zespół DRESS [ciężka wysypka, której mogą towarzyszyć gorączka, zmęczenie, obrzęk

twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększona liczba eozynofili (rodzaj białych krwinek), objawy wątrobowe, nerkowe lub płucne];
- atak serca, wolny rytm serca, palpitacje;
- zaburzenia widzenia;
- dreszcze, złe samopoczucie;
- uczucie zagubienia lub dezorientacji, zmiany nastroju, niepokój ruchowy;
- omdlenia, napady padaczki, zmiany lub utrata smaku;
- ból w jamie ustnej, krwawe wymioty, stan zapalny warg, suchość warg, obłożony język;
- katar;
- chorobowe zmiany skórne, sucha skóra;
- sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany te mogą być widoczne w wynikach badań krwi lub moczu. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładem jest zwiększenie liczby niektórych białych krwinek;
- kryształy darunawiru w nerkach powodujące chorobę nerek.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej grupy co Darunavir Krka obejmują:
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Darunavir Krka

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Darunavir Krka
- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletka zawiera 600 mg darunawiru.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna; krospowidon, hydroksypropyloceluloza; krzemionka koloidalna bezwodna; celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (celuloza mikrokrystaliczna; krzemionka, koloidalna bezwodna) i magnezu stearynian (E 470b) w rdzeniu tabletki i alkohol poliwinylowy, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), talk (E 553b), żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172) w otoczce tabletki.

Jak wygląda lek Darunavir Krka i co zawiera opakowanie
Pomarańczowobrązowe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane (tabletki) z wytłoczonym oznakowaniem S2 po jednej stronie. Wymiary tabletki: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka jest dostępny w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych (1 butelka po 30 tabletek powlekanych), 60 tabletek powlekanych (2 butelki po 30 tabletek powlekanych), 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych) i 180 tabletek powlekanych (6 butelek po 30 tabletek powlekanych) w tekturowych pudełkach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórca
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.